

Beiträge zur Aldolreaktion an β -Lactamen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Albert-Ludwigs-Universität
zu Freiburg i. Br.

vorgelegt von
Roswitha Mayrhofer
aus Bad Ischl

1980

Beiträge zur Aldolreaktion an β -Lactamen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Albert-Ludwigs-Universität
zu Freiburg i. Br.



vorgelegt von
Roswitha Mayrhofer
aus Bad Ischl

1980

Dekan:	Professor Dr.G.Wegner
Leiter der Arbeit:	Professor Dr.H.-H.Otto
Referent:	Professor Dr.H.-H.Otto
Korreferent:	Professor Dr.W.Schneider

Tag der Bekanntgabe des Prüfungsergebnisses:

19.06.80



Die vorliegende Arbeit entstand am Institut
für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittel-
chemie der Philipps-Universität in Marburg/
Lahn und am Pharmazeutischen Institut der
Albert-Ludwigs-Universität in Freiburg i.Br.
auf Anregung und unter Anleitung von

Herrn Professor Dr.H.-H.Otto

Für seine großzügige Unterstützung und
seinen stets hilfreichen Rat möchte ich ihm
an dieser Stelle herzlich danken.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
2. Untersuchungen der Eigenschaften von 1,4-Diphenyl-2-azetonon (<u>10</u>)	19
2.1. - gegenüber verschiedenen Basen	19
2.1.1. - - Reaktion mit Alkoholaten	20
2.1.2. - - Reaktion mit Natriumhydrid	22
2.1.3. - - Reaktion mit Aminen	23
2.2. - Reaktionsverhalten gegenüber Säuren ..	23
3. Umsetzungen von <u>10</u> mit Carbonylverbin- dungen und Heteroanalogen	24
3.1. - mit aromatischen Aldehyden	24
3.1.1. - - ohne Katalyse	25
3.1.2. - - unter saurer Katalyse	25
3.1.3. - - unter Basenkatalyse	26
3.1.3.1. - - - Reaktion mit Alkoholaten	26
3.1.3.2. - - - Reaktion mit Natriumhydrid	28
3.1.3.3. - - - Reaktion mit Triton B [®]	29
3.1.3.4. - - - Umsetzungen mit DBU	32
3.2. - mit Schiffschen Basen	33
3.3. - mit Mesoxalsäureester	34
3.4. - mit Orthoameisensäureester	35
3.5. - mit Ameisensäureethylester	36
4. Umsetzungen des β -Lactams <u>10</u> über lithiumorganische Verbindungen	38
4.1. - mit n-Butyllithium	38
4.2. - mit Lithiumdialkylamiden	39
4.2.1. - - Umsetzung mit Aceton	40
4.2.1.1. - - - Dehydratisierung des Aceton- adduktes <u>20</u>	42
4.2.2. - - Umsetzungen von <u>10</u> mit LDA und Benz- aldehyd	45
4.2.3. - - Umsetzung mit anderen aromatischen Aldehyden	50

4.2.4.	- - Sterische Betrachtungen der Verbindungen <u>10</u> , <u>20</u> und <u>15</u> , sowie der Versuch der Bestimmung der relativen Konfiguration von <u>15</u> aus den ¹ H-NMR-Spektren	58
4.2.5.	- - Umsetzung mit Acetaldehyd - Betrachtungen zur Konformation und Konfiguration von <u>24</u>	70
5.	Umsetzungen des β -Lactams <u>11</u> mit Carbonylverbindungen	76
6.	Dehydratisierungsreaktionen zur Darstellung der Arylidenverbindungen <u>16</u>	79
6.1.	- Dehydratisierungsversuche durch Säurekatalyse	80
6.2.	- Dehydratisierungsreaktionen über verschiedene Abgangsgruppen	87
6.2.1.	- - Eliminierung über Halogenide	87
6.2.1.1.	- - - Dehydrohalogenierungs- und Substitutionsversuche mit <u>29</u>	92
6.2.2.	- - Eliminierung über Sulfonsäureester - Darstellung der 3-Aryliden- β -Lactame <u>16</u>	95
6.2.2.1.	- - - Eliminierung über Toluolsulfonsäureester	95
6.2.2.2.	- - - Eliminierung über Trifluormethansulfonsäureester	97
6.2.3.	- - Betrachtungen zur Stereochemie der Arylidenverbindungen <u>16</u> und Interpretation ihrer NMR-Spektren und IR-Spektren	99
6.3.	- Dehydratisierungsversuche von <u>24</u>	105
7.	Silylierungsreaktionen mit den β -Lactamen <u>10</u> und <u>11</u>	107
7.1.	- Silylierungsreaktionen mit dem β -Lactam <u>10</u>	107
7.1.1.	- - Umsetzungen der Trimethylsilylverbindung <u>32</u> mit Carbonylverbindungen	111

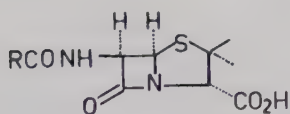
	Seite
7.2. - Silylierungsreaktion mit dem β -Lactam <u>11</u>	115
7.2.1. - - Umsetzungen der Trimethylsilylverbindung <u>34</u> mit aromatischen Aldehyden ...	117
8. Michael-Reaktionen der Arylidenverbindungen <u>16</u> mit CH-aciden Verbindungen	118
8.1. - Umsetzungen mit Malonsäuredinitril	120
8.2. - Umsetzungen mit Cyanessigsäuremethylester und Cyanacetamid	125
9. Zusammenfassung	126
10. Experimenteller Teil	128
10.1. - Allgemeine Hinweise	128
10.2. - Beschreibung der dargestellten Verbindungen	130
11. Literaturverzeichnis	187

T H E O R E T I S C H E R T E I L

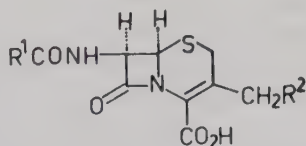
1. Einleitung

Seit der Entdeckung, Strukturaufklärung und weltweiten Anwendung von Penicillin 1 ¹⁾ und Cephalosporin 2 ²⁾ hat das Interesse an dem als Teilstruktur in 1 und 2 vorhandenen β -Lactamsystem erheblich an Bedeutung gewonnen.

Die Entwicklung auf dem Gebiet der β -Lactamchemie ist in den letzten Jahren durch die Isolierung neuer natürlich vorkommender β -Lactame weit fortgeschritten.

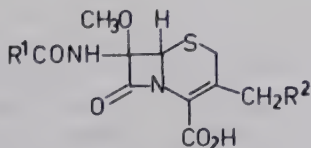


1

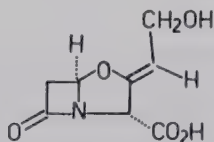


2

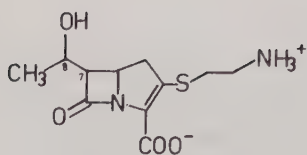
Zu den neuen natürlichen Vertretern gehören neben kondensierten Systemen, wie Cephamycin 3 ³⁾, Clavulansäure 4 ⁴⁾ und Thienamycin 5 ⁵⁾ auch monocyclische β -Lactame. Als Beispiele seien Pachysternin A und B 6 ⁶⁾, Wildfire Toxin 7 ⁷⁾, Bleomycin 8 ⁸⁾ und Norcardicin 9 ⁹⁾ genannt.



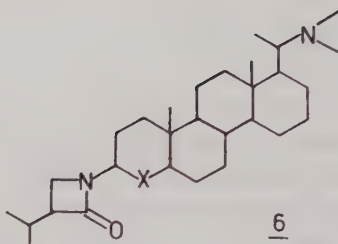
3



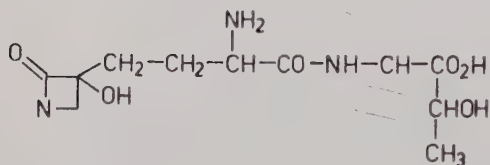
4



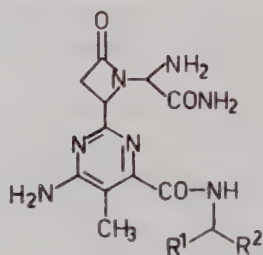
5



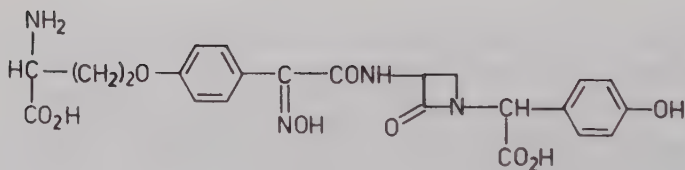
6



7

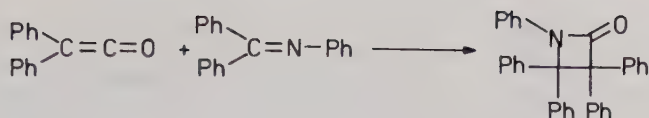


8



9

Der Beginn der β -Lactamchemie erfolgte bereits um die Jahrhundertwende, als es H. Staudinger ¹⁰⁾ 1907 gelang, das erste β -Lactam zu synthetisieren. Es entstand bei der Umsetzung von Diphenylketen mit Benzophenonanil.



Die Strukturaufklärung der Penicilline ¹⁾ 1943 und die von J.C. Sheehan und Mitarb. ¹¹⁾ 1959 veröffentlichte Totalsynthese hat die Suche nach neuen Synthesewegen veranlaßt.

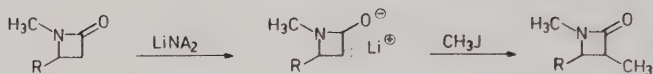
So entstanden neben der Strukturaufklärung und Totalsynthese neuer Naturstoffe eine Vielzahl von verschiedenen synthetischen mono- und bicyclischen β -Lactamen.

Es erschienen daher in letzter Zeit eine Reihe zusammenfassender Publikationen, in denen neben den Synthesemöglichkeiten auch die chemische Relevanz bezüglich der Reaktionsmöglichkeiten, sowie die therapeutische Bedeutung einbezogen werden ¹²⁻²³⁾.

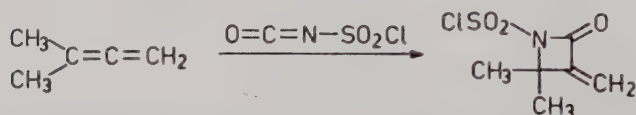
Das Hauptanwendungsgebiet besonders der bicyclischen β -Lactame liegt in der umfassenden Wirksamkeit gegen verschiedene Bakterien. Auch einfache monocyclische β -Lactame zeigen medizinische Anwendungsmöglichkeiten, sowohl als Antibiotika als auch als Antidepressiva, Sedativa etc. ²⁴⁾.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, monocyclische β -Lactame herzustellen, die α -ständig zur Carbonylgruppe eine exocyclische Doppelbindung besitzen.

Geht man für ihre Synthese von 3-unsubstituierten β -Lactamen aus, so sollten diese als CH-acide Verbindungen durch Umsetzung mit geeigneten Reagentien (Carbonylverbindungen) in α/β -ungesättigte Systeme überführt werden können.

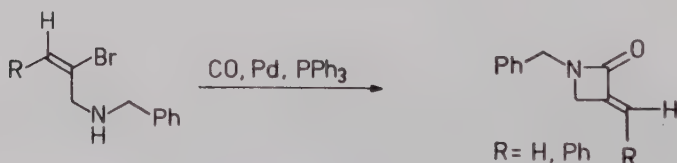


β -Lactame mit exocyclischer Doppelbindung wurden erstmals aus Allenen mit Chlorsulfonylisocyanat dargestellt (34,35).

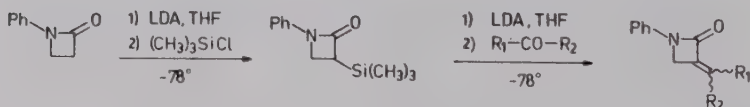


Kürzlich sind zwei weitere Synthesen bekannt geworden:

Die eine führt über Organometallkomplexe auf direktem Wege zu α -Methylen- und Aryliden- β -Lactamen (36).



Ausgehend von 3-unsubstituierten β -Lactamen führt die andere Synthese über eine Trimethylsilylzwischenstufe durch Umsetzung mit Ketonen zu 3-Alkyliden-Lactamen (37).



Diese beiden Synthesen wurden während der Niederschrift dieser Arbeit veröffentlicht.

Da die Nomenklatur der β -Lactame vor kurzem geändert worden ist, soll hierauf näher eingegangen werden.

Unter Lactamen versteht man allgemein cyclische Amide von Aminocarbonsäuren. Handelt es sich um cyclische Amide von β -Aminocarbonsäuren, so bilden sie die Struktur eines 4-Ringes aus. Bisher leitete man sie vom Azetidin ab und bezeichnete dessen 2-Oxoderivate als 2-Azetidinone.

Durch eine Änderung der Regeln für die UPAC-Nomenklatur ist das Ringsystem umbenannt worden: Das zugrundeliegende cyclische Amin bezeichnet man jetzt als Azetan und das 2-Oxoderivat entsprechend als 2-Azetanon ³⁸⁾.



Azetidin $\equiv$ Azetan



2-Azetidinon $\equiv$ 2-Azetanon

*) Im folgenden wird bei allen Formelbildern aus praktischen Erwägungen die Formel um 60° nach links gedreht

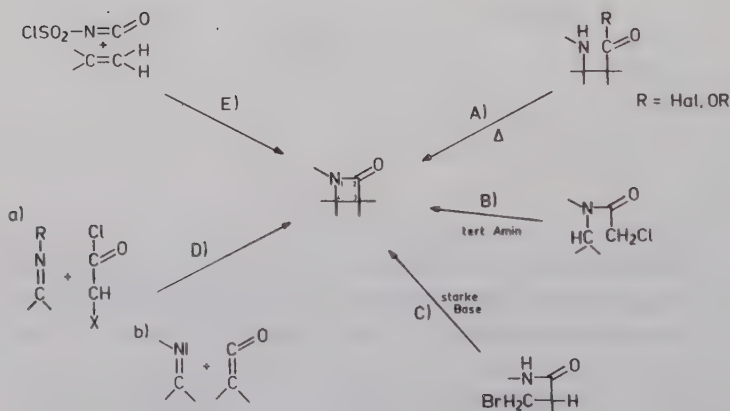
Synthesemöglichkeiten

β -Lactame können in der Regel nicht wie größere Lactame durch übliches Cyclisieren von Aminocarbonsäuren dargestellt werden, sondern es sind spezielle Methoden erforderlich.

Im Prinzip kann die Bildung der β -Lactame im Cyclisierungsschritt durch 1, 2, 3 oder 4 Bindungen gleichzeitig realisiert werden; letzteres ist allerdings noch nicht gelungen.

Im wesentlichen unterscheidet man folgende Reaktionstypen: 21)

- A) Ringschluß zur Amidbindung: $N \longrightarrow C_2$ 39,40)
- B) Ringschluß von $C_3 \longrightarrow C_4$ 41)
- C) Ringschluß von $N \longrightarrow C_4$ 42)
- D) Gleichzeitige Bildung von $N \longrightarrow C_2$ und $C_3 \longrightarrow C_4$ 9,43,44)
- E) Gleichzeitige Bildung von $N \longrightarrow C_4$ und $C_2 \longrightarrow C_3$ 17)



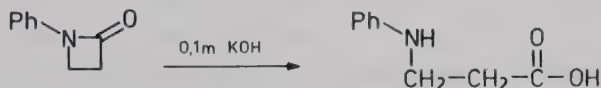
Hinzu kommen noch weitere Synthesewege, wie Ringverengung, Ringerweiterung, Umlagerung etc. ²¹⁾.

Eigenschaften

β -Lactame besitzen chemische und physikalische Eigenschaften, die teilweise stark von acyclischen Verbindungen oder größeren Ringen abweichen ¹⁴⁾. Dies ist vor allem durch die erhebliche Ringspannung verursacht.

Der 4-gliedrige Ring ist in der Regel nicht sehr stabil und der Übergang in ein offenkettiges Produkt ist mit einem beträchtlichen Energiegewinn verbunden.

Daher sind β -Lactame leicht durch Säuren und Alkalien hydrolyisierbar. Es entstehen die entsprechenden - auf anderem Wege teils schlecht zugänglichen - β -Aminosäurederivate ^{19,21,45,46)}.



Einige monocyclische β -Lactame hingegen sind unerwartet stabile Verbindungen; ihre Stabilität hängt in starkem Maß von den Substituenten ab.

So zeigt 1,3,3,4-Tetraphenyl-2-azetanon nach 25-stündigem Kochen in methanolischer Kaliumhydroxidlösung keine Spaltung, während die 1,4-Diphenyl-3,3-dimethylverbindung unter gleichen Bedingungen 34 % Hydrolyseprodukt liefert ¹⁷⁾.

Im Gegensatz dazu öffnet sich der β -Lactamring des Penicillins durch Methanolyse bei 25°C bereits in 2 Stunden vollständig.

Das unterschiedliche Verhalten von monocyclischen β -Lactamen ist auf die sterische Hinderung durch große Substituenten zurückzuführen.

Eine Erklärung für den Unterschied in der Empfindlichkeit von monocyclischen und bicyclischen β -Lactamen ist ebenfalls in ihren sterischen Verhältnissen zu suchen.

Bei monocyclischen Lactamen liegt die Amidgruppe mit ihren Substituenten in einer Ebene, sodaß stabilisierende Resonanz wirksam ist. Diese erschwert den nukleophilen Angriff des hydrolysierenden Agens (OH^-) auf die Carbonylgruppe und somit die Hydrolyse. In bicyclischen Derivaten hebt der angegliederte Ring die Coplanarität auf und verhindert damit die unten formulierte Resonanz.

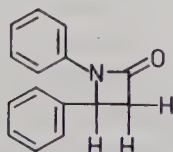


Auf weitere Reaktionsmöglichkeiten, wie nukleophile Reaktionen, Reduktionen, Reaktionen von Substituenten, Umlagerungen etc. soll hier nicht näher eingegangen werden.

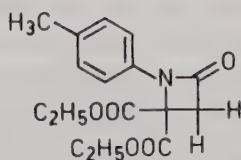
Die Wahl von geeigneten Modellsubstanzen für diese Arbeit erfolgte unter Berücksichtigung der leichten Zugänglichkeit, günstiger Eigenschaften in Bezug auf Stabilität (Hydrolyseempfindlichkeit) und CH-Acidität. Es wurden folgende zwei β -Lactame ausgewählt:

1,4-Diphenyl-2-azetanon (10) und

Diethyl 1-(4-methylphenyl)-2-oxo-4,4-azetandicarboxylat
(11)



10

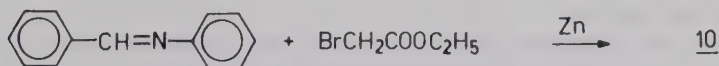


11

Darstellung des β -Lactams 10 ⁴⁴⁾

Bei der Darstellung des β -Lactams 10 handelt es sich um eine Reformatsky-Reaktion von α -Bromestern mit Azomethinen und Zink. (vgl. Methode D) S.8)

Dabei wird Benzalanilin in Toluol in Gegenwart von Zink und katalytischen Mengen Jod in der Siedehitze mit Bromessigsäureethylester zur Reaktion gebracht. Es entsteht das β -Lactam 10 in 74%iger Ausbeute.

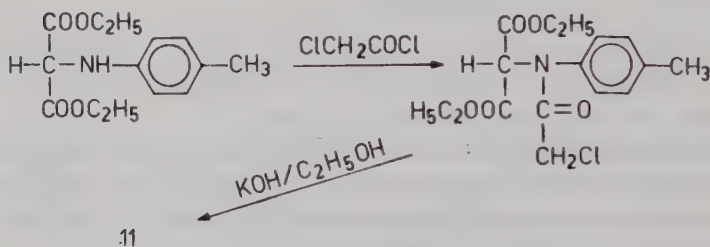


Weitere Synthesen für 10, wie die Addition von Keten an Benzalanilin (vgl. Methode D), S.8), oder die Umsetzung von Benzalanilin mit Acetanhydrid und anschließender Cyclisierung ⁴⁹⁾, erwiesen sich wegen der geringen Ausbeute und komplizierten Darstellung als ungünstig.

Synthese des β -Lactams 11

Die Synthese des β -Lactams 11 erfolgt nach einer von J.C.Sheehan und A.K.Bose ⁴¹⁾ entwickelten Methode, wobei zuerst die Amidbindung gebildet wird, und der Ringschluß zum Lactam (vgl.Methode B), S.8) durch C-C-Knüpfung zustande kommt. Eine verbesserte Methode ⁵⁰⁾ bezieht sich auf die Wahl der Base beim Ringschluß, da sie wesentlichen Einfluß auf die Ausbeute besitzt.

Ausgehend von substituierten Anilinomalonsäureestern erfolgt nach Acylierung mit Chloracetylchlorid der Ringschluß mit Kaliumhydroxid.



Die Literaturausbeute von 85 % konnte von mir nicht erreicht werden.

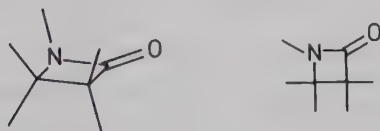
Strukturbetrachtungen

Für viele 4-Ringe existiert die Möglichkeit einer nicht planaren Konformation; sie liegen gefaltet vor, und es resultiert eine pseudo-axiale und eine pseudo-equatoriale Lage der Substituenten ^{51a)}.



Diese beiden Konformationen liegen im Gleichgewicht vor, sodaß gemittelte Werte für $^1\text{H-NMR}$ -Daten vorliegen. Eine Unterscheidung von cis- und trans-ständigen Protonen ist anhand der Kopplungskonstanten nicht eindeutig möglich, da sich die Werte überschneiden ^{51a)}.

β -Lactame hingegen liegen durch den sp^2 -Kohlenstoff der Carbonylgruppe und den Amidstickstoff in planarer Konformation vor ^{51a)}, sodaß die Zuordnung der Stereochemie durch NMR-Charakteristika eindeutig möglich ist.



Die Kopplungskonstanten vicinaler Protonen am β -Lactamring unterscheiden sich deutlich bei cis- und trans-Konfiguration. So liegt - gültig für alle monocyclischen β -Lactame - J_{cis} zwischen 4,9 und 6 Hz und J_{trans} zwischen 2,3 und 2,8 Hz ⁵²⁾. Für bicyclische Derivate liegen die entsprechenden Werte bei $J_{\text{cis}} = 4\text{--}5$ Hz und $J_{\text{trans}} = 1,5\text{--}2$ Hz ⁵²⁾ oder noch niedriger ⁴⁾.

Epimerisierungen sind daher an der Änderung der Kopplungskonstanten zu erkennen ⁵²⁾.

Stereochemische Aussagen sind teilweise neben der Kopplungskonstanten auch über die chemische Verschiebung möglich ^{51a)}.

Spektroskopische Eigenschaften

IR-Spektren:

Im IR-Spektrum von β -Lactamen ist die Lage der Carbonylschwingung charakteristisch. Die Absorptionen liegen bei monocyclischen Verbindungen im allgemeinen zwischen $1735\text{--}1745\text{ cm}^{-1}$ und unterscheiden sich damit deutlich von größeren Ringen und aliphatischen Amiden, deren Absorptionen zwischen $1630\text{--}1680\text{ cm}^{-1}$ liegen. Die β -Lactam-Carbonylschwingung kondensierter Systeme erscheint bei 1780 cm^{-1} (16).

Die entsprechenden Absorptionen der β -Lactame 10 und 11 (s. Abb. 1 und 2) liegen bei 1740 und 1765 cm^{-1} .

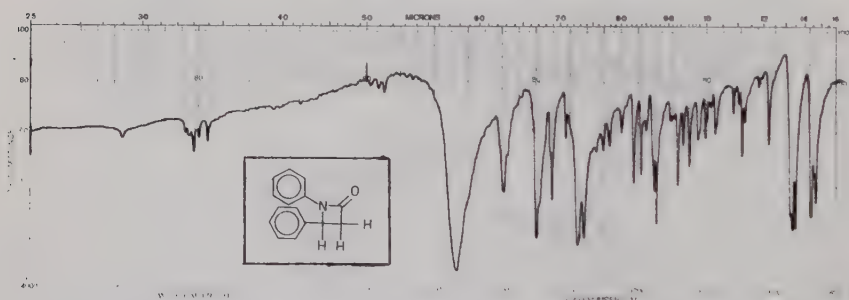


Abb. 1: IR-Spektrum von 10 in KBr

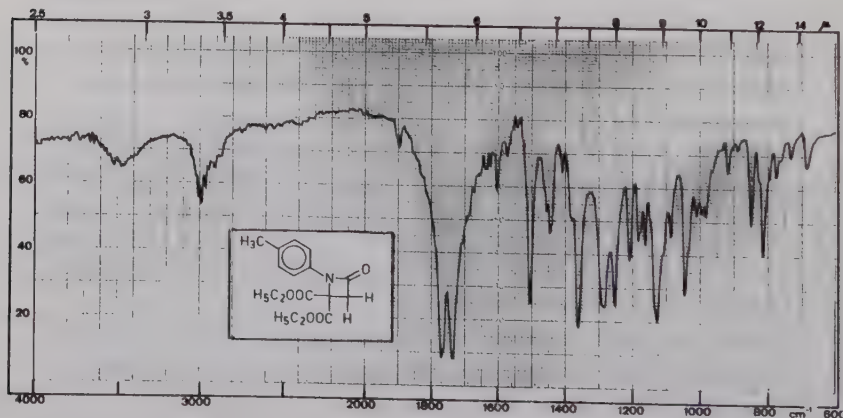


Abb. 2: IR-Spektrum von 11 in KBr

^1H -NMR-Spektrum von 10

Das ^1H -NMR-Spektrum von 10 (s.Abb.3) zeigt bei 7,14 ppm das Multiplett für die aromatischen Protonen.

Die 3 Protonen am β -Lactamring zeigen das typische Aufspaltungsmuster eines 3-Spinsystems vom Typ eines AMX-Spektrums 53a).

Den AM-Teil bilden die beiden Protonen am C-3, den X-Teil das Proton am C-4. Der AM-Teil stellt 2 AB-Teilsysteme dar, in denen die Kopplungen mit dem X-Proton anhand der unterschiedlichen Kopplungskonstanten sichtbar sind.

Eine genaue Zuordnung der Lage der einzelnen Signale und der Größe der Kopplungskonstanten ist aus dem 250-MHz-Spektrum *) ersichtlich (s.Abb.3 und Tab.1).

Die Berechnung des Spektrums nach dem Programm LAOCOON III (nach: A.A.Bothner-By und S.M.Castellano, Mellon Institute, Pittsburgh, Pennsylvania) konnte die experimentell ermittelten Daten bestätigen (s.Abb.4 und Tab.1).

So ergibt sich für das zu X trans-ständige Proton M eine Kopplungskonstante von $J_{MX} = 2,57 \text{ Hz}$ und für das zu X cis-ständige Proton A eine Kopplungskonstante von $J_{AX} = 5,70 \text{ Hz}$. Die vicinale Kopplungskonstante J_{AM} beträgt 15,07 Hz.

*) Herrn Dr. D.Hunkler, Organ.Laboratorium, Freiburg, möchte ich an dieser Stelle für die Aufnahme der 250 MHz- ^1H -NMR-Spektren und der ^{13}C -NMR-Spektren danken.

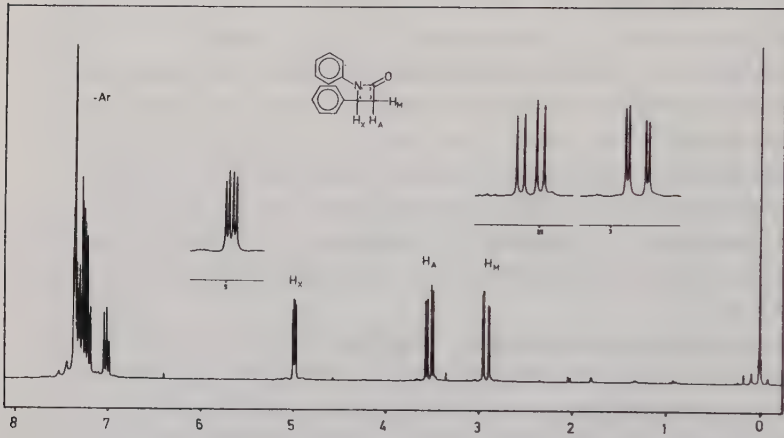


Abb. 3: ^1H -NMR-Spektrum von **10** in CDCl_3 (250 MHz)

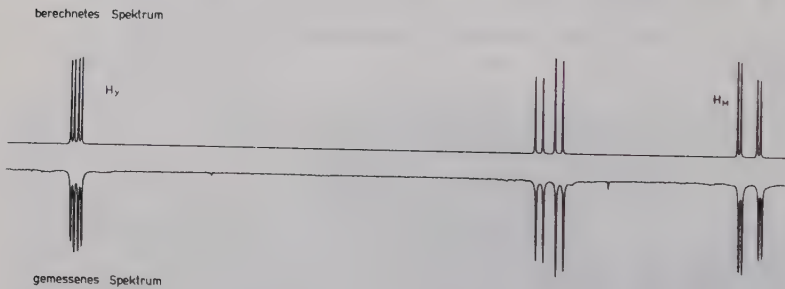


Abb. 4: Berechnetes ^1H -NMR-Spektrum des AMX-Systems von **10**

Chemische Verschiebung in Hz:

ber.Werte

gef.Werte

(1) 1245,999 = 4,984 ppm	HC-4 (X) 1245,48 = 4,982 ppm
(2) 881,624 = 3,526 ppm	HC-3 (A) 881,79 = 3,527 ppm
(3) 729,857 = 2,919 ppm	HC-α (M) 729,48 = 2,918 ppm

Indirekte Kopplungskonstanten in Hz:

ber.Werte

gef.Werte

J(1/2) = 5,751	J(A/X) = 5,70
J(1/3) = 2,614	J(M/X) = 2,57
J(2/3) = 15,070	J(A/M) = 15,07

<u>ber.Werte</u>	<u>rel. Intensität</u>	<u>gef.Werte</u>	<u>Ab- weichung</u>
720,635	.896	720,660	- .025
723,255	.906	723,230	.025
735,705	1.094	735,730	- .025
738,325	1.104	738,300	.025
871,567	1.083	871,590	- .023
877,313	1.115	877,290	.023
886,638	.885	886,660	- .022
892,382	.917	892,360	.022
1241,842	1.021	1241,840	.002
1244,463	1.011	1244,420	.043
1247,588	.989	1247,540	.048
1250,207	.979	1250,300	- .093

Tab.1: Experimentell ermittelte und berechnete Werte der chemischen Verschiebung und der Kopplungskonstanten von 10

¹H-NMR-Spektrum von 11

Das ¹H-NMR-Spektrum von 11 (s. Abb. 5) zeigt neben den Aromatensignalen - hier wegen der Symmetrie der Verbindung und p-Substitution zum deutlichen AB-System aufgespalten - die typische Aufspaltung für die beiden Ethylgruppen mit einem Triplett bei 1,26 ppm und dem Quartett bei 4,32 ppm. Das Singulett bei 2,3 ppm wird der Methylgruppe am Aromaten zugeordnet.

Ein ebenfalls scharfes Singulett bei 3,52 ppm zeigt die Methylengruppe am C-3. Diese beiden enantiotopischen Protonen verhalten sich in diesem Fall magnetisch äquivalent.

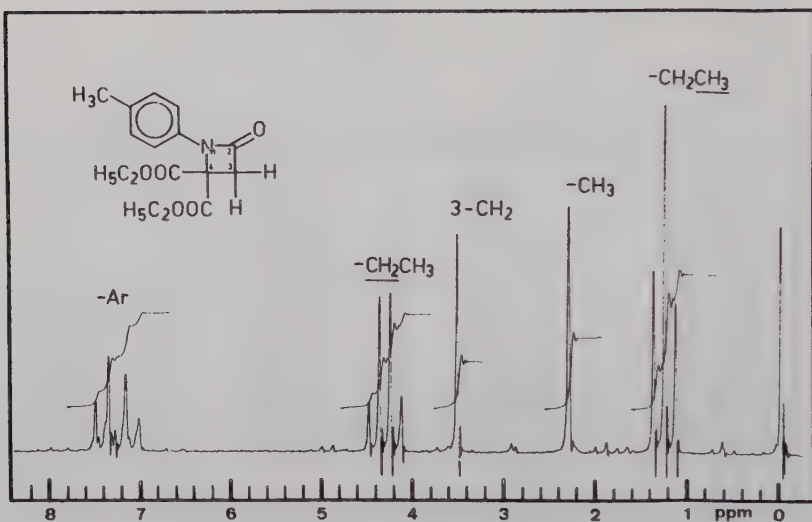


Abb. 5: ¹H-NMR-Spektrum von 11 in CDCl₃

2. Untersuchungen der Eigenschaften von 1,4-Diphenyl- 2-azetanon (10)

Voraussetzung für die Reaktionsfähigkeit am C-3 ist eine ausreichende CH-Acidität der Methylenprotonen.

Da ein pKs-Wert für 10 oder vergleichbare β -Lactame nicht beschrieben ist, wurden zur Überprüfung der Aktivität der Methylengruppe qualitative Nachweisreaktionen herangezogen.

Zu den allgemeinen Nachweisreaktionen gehören die Umsetzungen mit Quecksilber-(II)-chlorid, p-Nitrosodimethylanilin und Natrium-1,2-naphthochinon-4-sulfonat⁵⁴⁾.

Alle Nachweisreaktionen verliefen positiv, sodaß die CH-Acidität ausreichend erscheint.

2.1. Untersuchungen gegenüber verschiedenen Basen

Reaktionen reaktiver Methylengruppen mit dem Ziel, α/β -ungesättigte Systeme zu bilden, verlaufen neben saurer Katalyse im allgemeinen unter Basenkatalyse. Daher ist es wichtig, das Reaktionsverhalten gegenüber Basen zu kennen, um dann solche auszuwählen, die in der Lage sind in 3-Stellung ein Carbanion zu bilden, ohne durch einen Angriff am β -Lactamkohlenstoff zu Ringspaltungen zu führen.

Obwohl es bekannt ist, daß phenylsubstituierte β -Lactame relativ hydrolysestabil sind¹⁹⁾ (vgl. S.9), untersuchte ich trotzdem das β -Lactam 10 in dieser Hinsicht.

2.1.1. Reaktion mit Alkoholen

Für die folgenden Reaktionen wurden Natriummethylat, Natriummethylat und Kalium-tert.-butylat eingesetzt.

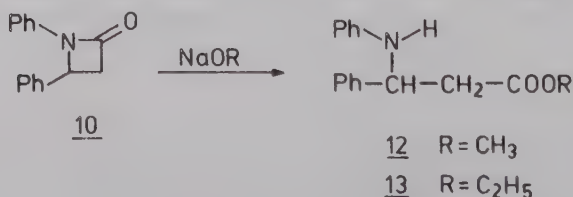
Es wurde zunächst das β -Lactam 10 in Benzol gelöst und mit einer Suspension von Natriummethylat im Überschuß versetzt. Nach 2-stündiger Reaktionszeit bei Raumtemperatur wurde mit Eisessig angesäuert und aufgearbeitet.

Durch Umkristallisieren aus Methanol erhielt ich farblose Nadeln mit einem Schmelzpunkt von $103-104^{\circ}\text{C}$. Im IR-Spektrum deutet eine scharfe Bande bei 3380 cm^{-1} , entsprechend einer NH-Streckschwingung, auf eine Spaltung des β -Lactamrings hin. Auch die Verschiebung der Carboxylabsorption zu kleineren Wellenzahlen (1720 cm^{-1}) bestätigt diese Annahme.

Auffällig am ^1H -NMR-Spektrum (s. Abb. 6) ist das Auftreten eines Methylsignals, das durch seine Lage bei 3,6 ppm einer OCH_3 -Gruppe zugeordnet werden kann. Ein lösungsmittelabhängiges breites Signal (bei 4,4 ppm in CDCl_3 und bei 4,06 ppm in CCl_4) kann durch D_2O ausgetauscht werden und deutet somit auf ein NH-Proton.

Weitere 3 Protonen zeigen das Aufspaltungsmuster eines A_2X -Systems. Die A_2 -Protonen sind äquivalent und spalten durch Kopplung mit dem X-Proton zum Dublett, während das X-Proton ein Triplet ergibt.

Zusammen mit der Analyse und dem Massenspektrum ($\text{M}^+ m/e = 255$) konnte das Reaktionsprodukt als Methyl-ester 12 identifiziert werden.



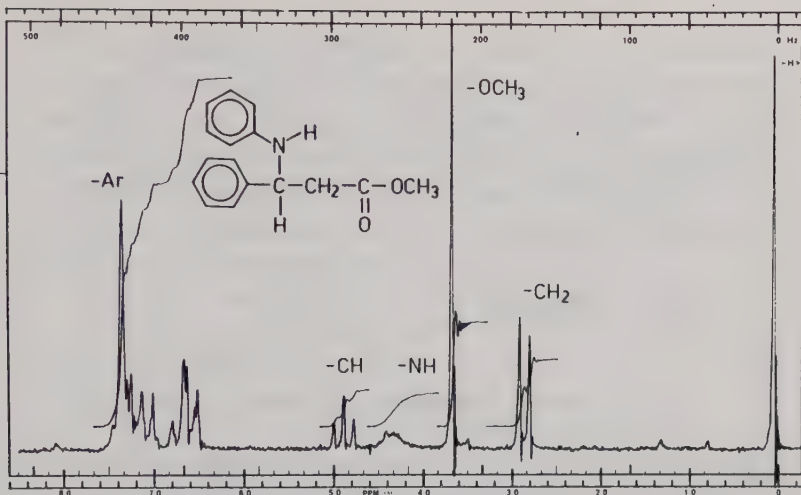


Abb. 6: ^1H -NMR-Spektrum von **12** in CDCl_3

Die Umsetzung mit Natriumethylat führte unter gleichen Reaktionsbedingungen zu dem entsprechenden kristallinen Propionsäureethylester **13**.

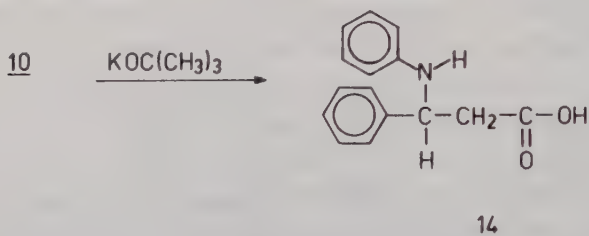
Das ^1H -NMR-Spektrum dieser Verbindung zeigt die typische Aufspaltung einer Ethylgruppe und das eben beschriebene A_2X -System für die aliphatischen Protonen. Das IR-Spektrum zeichnet sich - in Analogie zu **12** - durch eine scharfe NH -Schwingung bei 3380 cm^{-1} aus.

Für die Reaktion mit Kalium-tert.-butylat wurde eine Lösung in tert.-Butanol, sowie eine Suspension in Dioxan, mit einer Lösung von **10** in Dioxan versetzt. Die Aufarbeitung erfolgte nach 1/2 bzw. 3 Stunden Reaktionszeit bei Raumtemperatur.

Beide Umsetzungen führten ausschließlich zu einer kristallinen Verbindung, die im IR-Spektrum eine scharfe NH -Bande und einen charakteristischen 'Carbonsäurebauch' zeigt.

Das ^1H -NMR-Spektrum zeigt lediglich die Signale von 3

aliphatischen Protonen, die lagegleich zu denen der Verbindungen 12 und 13 erscheinen. Bei ca. 8 ppm erkennt man ein durch D₂O austauschbares Signal, das 2 Protonen zuzuordnen ist. In diesem Fall hatte sich die entsprechende β -Aminosäure 14 gebildet und nicht der mögliche tert.-Butylester.



Zur Erklärung kann angenommen werden, daß zunächst, analog den vorherigen Umsetzungen, der tert.-Butylester entstanden ist, der beim Aufarbeiten verseift wird.

2.1.2. Reaktion mit Natriumhydrid

Eine Lösung von 10 in trockenem Tetrahydrofuran (THF) wurde mit einer Suspension von Natriumhydrid in THF versetzt und solange bei Raumtemperatur gerührt, bis die Wasserstoffentwicklung beendet und eine klare Lösung entstanden war.

Nach Ansäuern mit verdünnter Salzsäure und anschließender Aufarbeitung wurde quantitativ die Ausgangsverbindung isoliert. Es hatte sich also in β -Stellung das Natriumsalz gebildet, das durch die saure Aufarbeitung wieder hydrolysiert wurde.

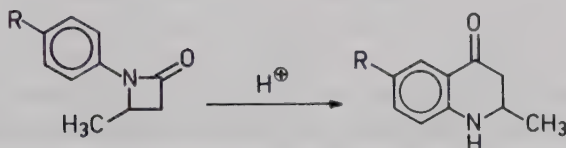
2.1.3. Reaktion mit Aminen

Da auch verschiedene Amine in der Lage sind, unter Ringspaltung offenkettige Säureamide zu bilden ⁵⁵⁾, untersuchte ich das Reaktionsverhalten von 10 gegenüber Diethylamin, Piperidin und Pyrrolidin.

Die Versuche zeigten, daß keines dieser Amine mit dem β -Lactam 10 reagierte.

2.2. Reaktionsverhalten gegenüber Säuren

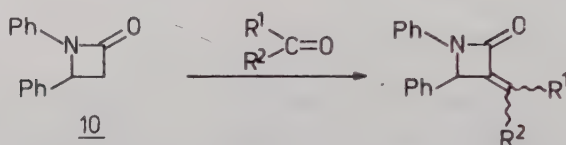
Da β -Lactame säureempfindlich sind, und neben Hydrolyse zur β -Aminosäure auch Umlagerungsreaktionen z.B. zu Tetrahydrochinolinonderivaten ⁵⁶⁾ beschrieben sind, sollte das Verhalten von 10 gegenüber verschiedenen Säuren überprüft werden.



Dabei zeigte sich, daß 10 gegen Säuren wie Perchlorsäure, verdünnter Schwefelsäure, konzentrierter Salzsäure und Eisessig auch nach längerer Reaktionszeit bei Raumtemperatur unempfindlich ist. Selbst höhere Temperaturen hatten in Gegenwart von Salzsäure oder Eisessig keinen Einfluß auf die Stabilität von 10.

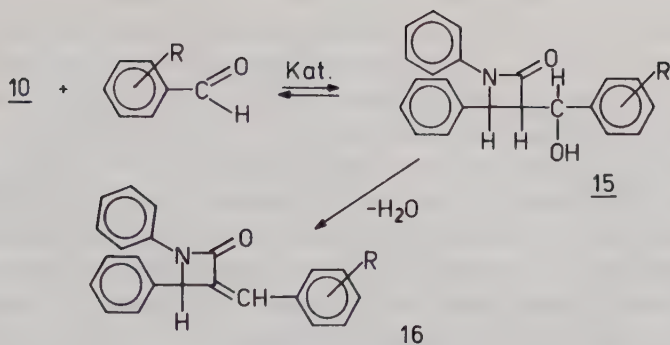
3. Umsetzungen von 10 mit Carbonylverbindungen und Heteroanalogen

Zur Synthese der α/β -ungesättigten β -Lactame sollte 10 mit verschiedenen Carbonylverbindungen umgesetzt werden (vgl. S. 3). Es können je nach Reaktionspartner an der Doppelbindung unterschiedlich substituierte Produkte entstehen.



3.1. Umsetzungen mit aromatischen Aldehyden

Als Carbonylkomponenten wurden zunächst aromatische Aldehyde eingesetzt. Für die Umsetzung von 10 mit aromatischen Aldehyden bieten sich sowohl sauer als auch basisch katalysierte Reaktionen an; daneben sind auch Umsetzungen ohne Katalysator möglich. Es handelt sich bei diesem Reaktionstyp um Aldolreaktionen ^{57,58}, und es ist folgender Reaktionsablauf zu erwarten:



3.1.1. Umsetzungen mit aromatischen Aldehyden ohne

Katalyse

Als einfachste Möglichkeit zur Darstellung von Arylidenverbindungen bietet sich eine bei Pyrazolonen ⁵⁹⁾ bewährte Methode an, bei der eine Umsetzung durch Zusammenschmelzen beider Reaktionspartner erreicht wird. Bei meinen Versuchen konnte trotz Variation der Reaktionszeiten und Einsatzes verschieden substituierter Benzaldehyde (R = H, 4-NO₂) nur die Ausgangsverbindung 10 isoliert werden.

Auch das Kochen in Toluol am Wasserabscheider unter Zusatz einiger Kristalle Jod ⁶⁰⁾ führte zu keiner Umsetzung.

3.1.2. Umsetzungen unter saurer Katalyse

Als saurer Katalysator bot sich zunächst p-Toluolsulfonsäure an. Nach mehrstündigem Kochen in Toluol am Wasserabscheider konnte mit verschiedenen Aldehyden keine Umsetzung erzielt werden.

Versuche, wie mehrstündiges Kochen in Acetanhydrid in Gegenwart verschiedener Aldehyde, schlugen ebenfalls fehl. Auch der Zusatz von Natriumacetat oder Natriumacetat/Eisessig⁶¹⁾ brachte keinen Erfolg. Es wurden stets die Ausgangsverbindungen zurückgewonnen.

Auch die vor einiger Zeit von W. Lehnert^{62,63,64)} beschriebene Reaktion, bei der ein Gemisch aus Titan-(IV)-chlorid und Pyridin als Kondensationsmittel für Knoevenagelreaktionen verwendet wird, ließ sich nicht auf das β -Lactam 10 übertragen. Der Einsatz verschiedener Aldehyde führte ebenfalls zu keiner Umsetzung.

3.1.3. Umsetzungen mit aromatischen Aldehyden unter

Basenkatalyse

Die ersten Versuche, das β -Lactam 10 basenkatalysiert umzusetzen, erfolgten mit sekundären Aminen.

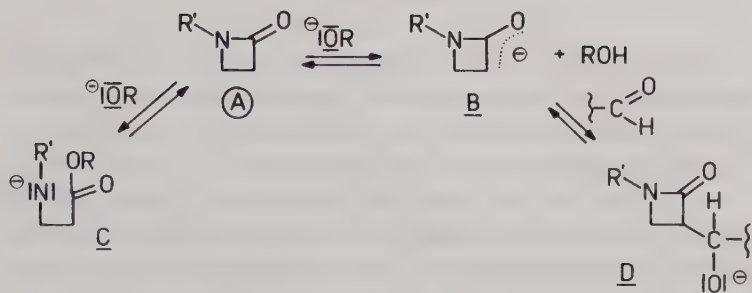
Weder Diethylamin⁶⁵⁾ noch Piperidin oder Pyrrolidin⁶⁶⁾ waren bei Raumtemperatur oder Erhitzen unter Rückfluß als Katalysatoren geeignet. Es wurden jeweils die Ausgangssubstanzen zurückerhalten.

Auch der Einsatz von wäßriger Natronlauge^{65,67)} führte zu keiner Umsetzung.

3.1.3.1. Reaktion mit Alkoholaten

Trotz zu erwartender Nebenreaktionen (s.S.20) wurden auch Alkoholate als Katalysatoren eingesetzt.

Grund für diese Versuche war die Tatsache, daß die Reaktion mit Alkoholaten folgende Gleichgewichtsreaktion darstellt:



Es besteht somit theoretisch die Möglichkeit, das Gleichgewicht durch Reaktion mit dem Aldehyd in Richtung des Umsetzungsproduktes D zu verschieben.

Bei der Umsetzung von 10 mit Benzaldehyd und Natriumethylat ⁶⁸⁾ in Ethanol fand selbst bei einer Reaktionszeit von 4 Tagen bei 0°C keine Umsetzung statt. Wurde dagegen 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt, konnte ich nach entsprechender Aufarbeitung ein Reaktionsprodukt isolieren, das sich auf Grund seiner spektralen Daten als 3-Phenyl-3-phenylaminopropionsäure (14) identifizieren ließ.

Führte ich den Versuch in einem anderen Lösungsmittel (Benzol/Ether) durch und erhitzte 2 Stunden unter Rückfluß, so erhielt ich nach Neutralisation den Ethylester 13.

Verbindung 14 ließ sich auch bei der Umsetzung von 10 mit Natriummethylat in Ether/Benzol nach 2 Tagen Reaktionszeit bei Raumtemperatur isolieren.

Kochte ich dagegen 10 mit Natriummethylat im gleichen Lösungsmittel 2 Stunden unter Rückfluß, so erhielt ich den Methylester 12.

Das Gleichgewicht dieser Reaktion ließ sich also durch Zugabe eines Aldehyds als Reaktionspartner nicht in der gewünschten Weise beeinflussen; vielmehr liegt das Gleichgewicht auf der Seite des offenkettigen Produktes C.

3.1.3.2. Reaktion mit Natriumhydrid

Da Natriumhydrid - im Gegensatz zu den Alkoholaten - in den Vorversuchen zu keiner Ringöffnung geführt hatte, sollte im folgenden seine Verwendbarkeit als Katalysator überprüft werden.

In Anlehnung an Vorschriften verschiedener Autoren ^{69,70}), die höhergliedrige cyclische Säureamide erfolgreich mit Aldehyden kondensierten, setzte ich 10 mit Benzaldehyd um. Zu einem Überschuß an Natriumhydrid wurde in der Kälte eine Lösung von 10 in THF zugetropft. Nach beendeter Wasserstoffentwicklung wurde Benzaldehyd zugegeben und der Überschuß an Natriumhydrid nach 1 Stunde mit Methanol beseitigt. Nach Aufarbeitung erhielt ich eine kristalline Substanz, aus deren Spektren hervorgeht, daß sich auch hier der Methylester 12 gebildet hatte.

Seine Entstehung ist auf die Bildung von Natriummethylat bei der Beseitigung des Natriumhydridüberschusses zurückzuführen. Dies konnte durch einen weiteren Versuch bestätigt werden, bei dem nach Beseitigung des Natriumhydridüberschusses mit Ethanol erwartungsgemäß der entsprechende Ethylester 13 entstand.

Wurde der Reaktionsansatz bei gleicher Versuchsanordnung mit Wasser oder verdünnten Säuren (Salzsäure oder Schwefelsäure) hydrolysiert, so erhielt ich kein Umsetzungsprodukt. Auch bei Verwendung von Dioxan als Lösungsmittel und dem Einsatz verschiedener aromatischer Aldehyde erhielt ich stets die Ausgangsverbindung 10 zurück.

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß sich zwar in allen Fällen das Natriumsalz von 10 bildet, aber eine Umsetzung mit Aldehyden unter den beschriebenen Reaktionsbedingungen nicht stattfindet.

3.1.3.3. Reaktionen mit Triton B[®]

Triton B[®], eine 40%ige Lösung von Benzyltrimethylammoniumhydroxid in Methanol, stellt als quartäre Ammoniumverbindung eine starke Base dar und sollte daher auch in der Reihe der basenkatalysierten Umsetzungen untersucht werden ⁷¹⁾.

Dazu wurde 10 mit einem Überschuß an Benzaldehyd in Benzol gelöst und mit katalytischen Mengen Triton B[®] versetzt. Nach ca. einer Stunde entstand ein Niederschlag, der nach Beendigung der Reaktionszeit abgetrennt wurde. Nach Umkristallisieren aus 2-Propanol oder Pyridin konnten farblose Kristalle, mit einem Schmelzpunkt von 184-185°C isoliert werden, deren Elementaranalyse die Summenformel $C_{25}H_{30}N_2O_2$ ergab, entsprechend einem Molekulargewicht von 390.

Das Massenspektrum erbrachte auch unter verschiedenen Bedingungen reproduzierbar einen vermeintlichen Molekülpeak von $M^+ = 331$ m/e.

Aus den IR- und ¹H-NMR-Spektren konnte zunächst keine Strukturzuordnung getroffen werden.

Dieser Versuch wurde daher mit unterschiedlichen Mengen Triton B[®], veränderten Reaktionszeiten und verschiedenen Aldehyden wiederholt. Es entstand in allen Fällen als Rückstand die gleiche unbekannte Verbindung, z.T. noch verunreinigt mit 10. Sie entstand ebenfalls bei einem Versuch ohne Aldehyd und ist somit ein Reaktionsprodukt von 10 mit Triton B[®]. Um weitere Aufklärung über den Reaktionsverlauf zu erhalten, wurde ein äquimolarer Ansatz von 10 mit Triton B[®] näher untersucht.

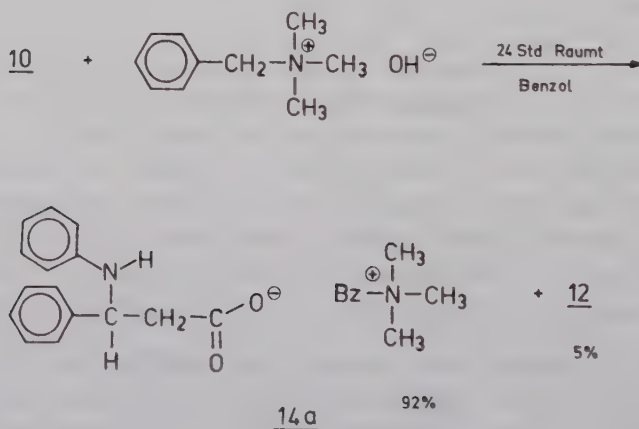
Nach 24 Stunden Reaktionszeit bei Raumtemperatur wurde wieder die unbekannte Verbindung - 14a - in guten Ausbeuten isoliert. Die Untersuchung des Filtrats ergab nach Destillation im Feinvakuum einen festen Rückstand, dessen IR- und ¹H-NMR-Spektren auf ein Substanzgemisch

hindeuteten. Durch eine dünnschichtchromatographische Untersuchung ließ sich der Rückstand als nicht umgesetztes β -Lactam 10, als Propionsäuremethylester 12 und als 14a identifizieren. Die Bildung des Methyl-esters 12 kann dadurch erklärt werden, daß nach Ring-öffnung von 10 zum Anion der Propionsäure 14[®] entweder eine Veresterung durch Methanol (aus Triton B[®]-Reagens) oder eine Methylierung durch die quartäre Ammoniumver- bindung ⁷²⁾ stattgefunden hat.

Die physikalischen Eigenschaften des Niederschlags 14a gaben schließlich Aufschluß über die Art der Verbindung.

Die Substanz zeigt eine gute Löslichkeit in Wasser und in polaren Lösungsmitteln.

Versetzt man die neutrale wäßrige Lösung mit verdünnter Essigsäure, so bildet sich ein Niederschlag, der in ver- dünnter Natronlauge wieder löslich ist. Isoliert man diesen Niederschlag, so läßt er sich nach Umkristalli- sieren aus Methanol als Propionsäure 14 identifizieren.



Die bei der Umsetzung von 10 mit Triton B[Ⓢ] erhaltene kristalline Verbindung stellt somit ein Salz dar, das aus dem Anion der Propionsäure 14 und dem Benzyltrimethylammoniumkation besteht.

Betrachtet man daraufhin die Spektren und die Analyse, so bestätigt sich der obige Strukturvorschlag.

Das IR-Spektrum zeigt neben Ammonium- und Aminbanden oberhalb 3000 cm^{-1} eine sehr intensive Bande bei 1570 cm^{-1} , die für die asymmetrische Streckschwingung von Carboxylationen^{73a)} typisch ist. Eine weitere Carbonylbande fehlt.

Die symmetrische Carboxylat-Streckschwingung liegt in Bereich um 1400 cm^{-1} , ebenso die Ammoniumdeformationsschwingung.

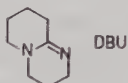
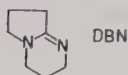
Das ¹H-NMR-Spektrum (in CD₃OD[Ⓢ]) zeigt deutliche Analogien zu dem Spektrum von Triton B[Ⓢ] und dem Spektrum der Propionsäure 14. Das NH-Proton tauscht in Deuteromethanol aus und ist daher nicht zu sehen. Die aromatischen Protonen und die Methylprotonen stehen im Verhältnis 15:9. Gut sichtbar sind die beiden Benzylprotonen als Singulett bei 4,3 ppm und das Dublett der Methylenprotonen der Propionsäure bei 2,5 ppm. Das Triplett für das benachbarte phenylständige Proton liegt unter dem Signal des Lösungsmittels.

Es handelt sich bei 14a also um Benzyltrimethylammonium-3-phenyl-3-phenylaminopropionat.

Da Aminosäuren im Massenspektrometer zersetzlich sind, läßt sich kein M⁺-Peak erkennen⁷⁴⁾; somit läßt sich auch der Widerspruch zur Analyse erklären.

3.1.3.4. Umsetzungen mit DBU

Bicyclische Amidine wie 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN) und 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) ⁷⁵⁾ sind in letzter Zeit wegen ihrer Bedeutung als Dehydro-



halogenierungsreagentien, (s.auch S. 92) sowie für die Einführung von Doppelbindungen bekannt geworden. Dazu gehören auch Aldolreaktionen, die z.B. bei der Prostaglandinsynthese erfolgreich angewendet werden ⁷⁶⁾.

Dabei werden äquimolare Mengen CH-acider Verbindung und Aldehyd mit katalytischen Mengen DBU versetzt und bei 0°C in Methylenchlorid oder Chloroform ca. 24 Stunden belassen. Analog dieser Vorschrift setzte ich äquimolare Mengen 10 und verschieden substituierte Aldehyde unter Variation der Menge an DBU und sonstigen Reaktionsbedingungen ein.

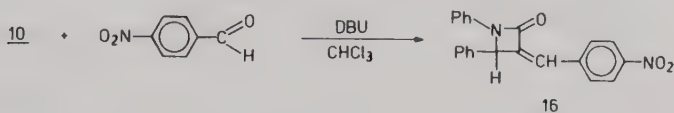
Die ¹H-NMR-Spektren einiger Rohprodukte weisen deutlich auf ein Substanzgemisch hin. Man erkennt nicht umgesetztes β -Lactam 10, den jeweils eingesetzten Aldehyd, sowie DBU und ein Reaktionsprodukt. Dieses ist durch je 1 Signal bei 5,5 ppm und bei 6,4 ppm gekennzeichnet.

Wie spätere Untersuchungen ergaben, handelt es sich hierbei um das gewünschte Kondensationsprodukt 16. (Näheres s.S.98). Anhand der Integralverhältnisse läßt sich eine Umsetzungsrate von 20 % erkennen.

Die verschiedenen Versuche zeigten, daß äquimolare Mengen DBU, Chloroform als Lösungsmittel und p-substituierte Aromaten mit -M- und -I-Effekt (z.B. p-NO₂) als Aldehyde

verwendet werden mußten. Als Reaktionszeiten waren einige Tage Raumtemperatur oder 1 Stunde Kochen unter Rückfluß erforderlich; mehrstündiges Erhitzen konnte die Ausbeute nicht verbessern.

Die geringe Ausbeute ließ diesen Syntheseweg wenig lohnend erscheinen. Er zeigt aber, daß es auf direktem Wege möglich ist, in 3-Stellung zur exocyclischen Doppelbindung zu gelangen.



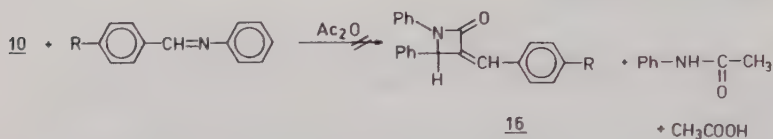
3.2. Umsetzung von 10 mit Schiffschen Basen

Eine weitere Möglichkeit zur Darstellung von Verbindungen mit exocyclischer Doppelbindung ist die Umsetzung mit Schiffschen Basen ⁷⁷⁾. Dabei handelt es sich um eine Reaktion mit einer heteroanalogen Verbindung. Da der Stickstoff in einem Azomethin weniger elektrophil ist als der Sauerstoff in Carbonylverbindungen, ist im allgemeinen die Carbonylaktivität einer Schiffschen Base vermindert, vor allem im neutralen und alkalischen Milieu. Im sauren Milieu hingegen ist die positive Teilladung des Kohlenstoffs durch den -I-Effekt des protonierten Stickstoffs bedeutend erhöht.

Für die Umsetzung des β -Lactams 10 schien mir eine von E. Ziegler ⁷⁸⁾ beschriebene Methode geeignet zu sein, bei der im sauren Milieu in Gegenwart von Säureanhydriden gearbeitet wird. Das freiwerdende Amin sollte dann in Form seines Acetylderivates nicht mehr stören. Auf Grund der obigen Ausführungen scheint diese Methode einer von

A.E.Siegrist ⁷⁹⁾ beschriebenen Umsetzung im Alkalischen in Dimethylformamid überlegen zu sein.

So wurde 10 mit äquimolarer Menge Benzalanilin in Gegenwart von Acetanhydrid in Xylol 48 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Beim Aufarbeiten erhielt ich die Ausgangsverbindungen zurück.

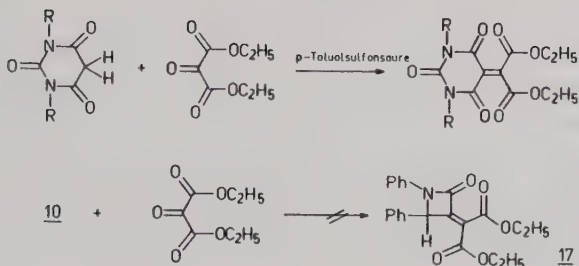


Auch der Einsatz substituierter Benzalaniline ($\text{R} = -\text{NO}_2$, $-\text{Cl}$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$) und ein Zusatz von Essigsäure führte zu keinem Erfolg.

3.3. Umsetzungen mit Mesoxalsäureester

In Anlehnung an die erfolgreiche Kondensation von N-substituierten Barbituraten mit Mesoxalsäurediethylester ⁸⁰⁾ in Benzol unter Zusatz von p-Toluolsulfonsäure, wurde eine analoge Reaktion mit 10 versucht.

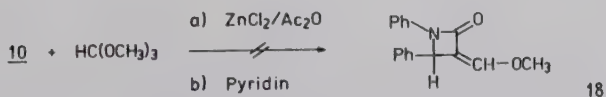
Weder in Benzol noch in Toluol konnte unter den angegebenen Reaktionsbedingungen und mehrtägigem Erhitzen am Wasserabscheider die Bildung von 17 erreicht werden. Auch eine Umsetzung über die Lithiumverbindung von 10 (s.S. 38) führte zu keinem Erfolg. Die CH-Acidität von 10 scheint für diese Bedingungen zu gering zu sein (s.S. 25).



3.4. Umsetzung mit Orthoameisensäureester

Umsetzungen CH-acider Verbindungen mit Orthoameisensäure-trimethylester, einem besonders leicht hydrolysierbaren Acetal des Ameisensäureethylesters, führen zur Bildung von Alkoxyethylidenverbindungen ^{81a)}. Man arbeitet im allgemeinen ^{82,83)} mit einem 5-fachen Überschuß an Orthoameisensäureester in Acetanhydrid unter Lewissäurekatalyse.

Der Versuch, 10 nach dieser Vorschrift umzusetzen, scheiterte. Auch eine basenkatalysierte Reaktion durch Kochen von 10 in Pyridin ⁸⁴⁾ mit einem Überschuß Orthoameisensäureester führte nicht zur gesuchten Verbindung 18. Es wurde 10 quantitativ zurückgewonnen.



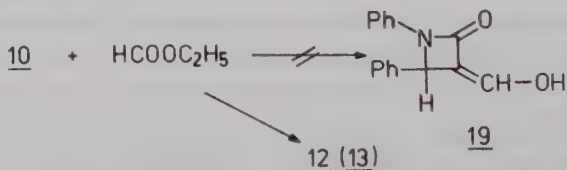
3.5. Umsetzung mit Ameisensäureethylester

Die Umsetzung reaktiver Methylenverbindungen mit Ameisensäureethylester führt zu entsprechenden Hydroxymethylenverbindungen. Dieser Reaktion sollte eine Möglichkeit darstellen, 3-Hydroxymethylen- β -Lactame herzustellen.

Umsetzungen dieser Art ^{81b,85)} laufen unter Alkolatkatalyse bei ca. 0-20°C ab. Aus ähnlichen Überlegungen, wie bei den Versuchen mit Alkoholaten und Aldehyden (vgl. S. 27), versetzte ich eine etherische Lösung von Natriumethylat mit Ameisensäureethylester und 10.

Nach 2 Stunden Reaktionszeit bei Raumtemperatur und Neutralisation mit Essigsäure erhielt ich ein kristallines Produkt, das durch seine Spektren und seinen Schmelzpunkt als Ethyl 3-phenyl-3-phenylaminopropionat (12) identifiziert wurde. Bei Wiederholung des Versuches mit Natriumethylat als Base erkennt man an den Signalen im ¹H-NMR-Spektrum eindeutig ein Gemisch aus den Verbindungen 12 und 13.

Diese Versuche zeigen, daß die Umsetzungen von 10 mit Alkoholaten in jedem Falle zur Ringöffnung führen und auch Ameisensäureethylester keinen Einfluß auf das Gleichgewicht der Reaktion hat.



Aus den Kapiteln 2 und 3 läßt sich zusammenfassend feststellen (s.Tab.2), daß nur DBU die Umsetzung zum Aryliden- β -Lactam katalysiert. In Abhängigkeit vom Lösungsmittel, den Reaktionszeiten und sonstigen Reaktionsbedingungen entstehen mit Alkoholaten die offenkettigen Produkte 12, 13 und 14 (bzw. 14a).

Kap.Nr.	Lösungs- mittel	Base	Carbonyl- verbindg.	Bedin- gungen	Hydro- lyse	Ergeb- nis
2.1.1.	Benzol/ Ether	NaOCH_3	-	2 h RT	HOAc	<u>12</u>
2.1.1.	Benzol/ Ether	NaOC_2H_5	-	2 h RT	HOAc	<u>13</u>
2.1.1.	Diöxan od. t-Butanol	$\text{KOC}(\text{CH}_3)_3$	-	1-3 h RT	HOAc	<u>14</u>
2.1.2.	THF	NaH	-	1 h RT	HOAc	-
2.1.3.	EtOH	sek.Amine	-	bis 3 h Δ	-	-
3.1.3.	MeOH/ EtOH	sek.Amine	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CHO}$	bis 3 h Δ	-	-
3.1.3.	EtOH	NaOH	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CHO}$	4 d RT	HOAc	-
3.1.2.	HOAc	NaAc	R-CHO	2-8 h Δ	H_2O	-
3.1.3.1.	EtOH	NaOC_2H_5	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CHO}$	4 d 0°C 1 h Δ	HOAc	- <u>14</u>
3.1.3.1.	Benzol/ Ether	NaOC_2H_5	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CHO}$	2 h Δ	HOAc	<u>13</u>
3.1.3.1.	Benzol/ Ether	NaOCH_3	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CHO}$	2 d RT 2 h Δ	HOAc	<u>14</u> <u>12</u>
3.1.3.2.	THF	NaH	R-CHO	1 h RT	H_2O , HCl , H_2SO_4	-
3.1.3.3.	Benzol	Triton B [®]	-, R-CHO	24 h RT	-	<u>14a</u>
3.1.3.4.	CHCl_3	DBU	R-CHO	20 h RT 1 h Δ	HCl	<u>16</u>
3.5.	Benzol/ Ether	NaOC_2H_5	HCOOC_2H_5	2 h RT	HOAc	<u>13</u>
3.5.	Benzol/ Ether	NaOCH_3	HCOOC_2H_5	2 h RT	HOAc	<u>12+13</u>

Tage = d; Stunde = h; Rückfluß = Δ ; Raumtemperatur = RT

Tab.2: Reaktionen von 10 in Gegenwart von Basen

Alle anderen beschriebenen Basen und auch die Reaktionen im sauren Milieu führten zu keinem Reaktionsprodukt. Die Wahl verschiedener Carbonylkomponenten ist dabei ohne Einfluß.

4. Umsetzungen des β -Lactams 10 über lithiumorganische Verbindungen

4.1. mit n-Butyllithium

Da sich die bisher verwendeten Basen unter den beschriebenen Reaktionsbedingungen als ungeeignet erwiesen haben, sollten Umsetzungen mit lithiumorganischen Verbindungen versucht werden.

Lithiumorganische Reagentien, wie n-Butyllithium oder andere ⁸⁶⁾, eignen sich besonders bei schwach CH-aciden Verbindungen zum Austausch des Protons. Die Reaktionen verlaufen in Lösungsmitteln geringer Polarität.

In Anlehnung an verschiedene Vorschriften ^{86,87)} versetzte ich eine Lösung des β -Lactams 10 in Benzol/Hexan mit einer Lösung von n-Butyllithium in Hexan. Nach 2 Stunden wurde Benzaldehyd im Überschuß zugegeben und nach beendeter Reaktionszeit zur Hydrolyse mit 10%iger Salzsäure in Eis versetzt.

Nach Abtrennen der organischen Phase und Trocknen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es blieb ein gelbliches Öl zurück, das ohne weitere Reinigung zur Dehydratisierung mit Eisessig und wenigen Tropfen Schwefelsäure versetzt wurde ⁸⁸⁾. Da bei Raumtemperatur keine Umsetzung erfolgt war, wurde eine halbe Stunde unter Rückfluß gekocht.

Es entstand ein braunes Produkt, das nach säulenchromatographischer Reinigung ölig anfiel. Es konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden und ließ sich auch spektroskopisch nicht identifizieren.

Bei Wiederholung des Versuchs ließ sich trotz schonender Bedingungen und unterschiedlichen Einsatzes von Dehydratisierungsreagentien (p-Toluolsulfonsäure/Eisessig, Aluminiumoxid / 180°C ⁸⁹⁾), kein einheitliches kristallines Endprodukt isolieren.

Der Mißerfolg dieser Umsetzung ist eventuell auf eine Konkurrenzreaktion zurückzuführen; nach Ausführungen von W. Strehlow und W. Müller ⁹⁰⁾ addieren sich lithiumorganische Verbindungen wie n-Butyllithium oder Phenyllithium ähnlich Grignard-Verbindungen bevorzugt an die C=O-Doppelbindung und sind daher für solche Reaktionen ungeeignet.

4.2. Umsetzungen mit Lithiumdialkylamiden

- Umsetzungen mit Lithiumdiisopropylamid -

Lithiumdialkylamide ⁹⁰⁾ besitzen in aprotischen dipolaren Lösungsmitteln schon bei Temperaturen von -70°C hohe Reaktivität. So lassen sich mit diesen stark basischen Reagentien Protonen verschiedenster aktiver Methylengruppen entfernen, wobei lithiumorganische Verbindungen entstehen. Diese reagieren mit Elektrophilen glatt und in guten Ausbeuten zu substituierten Produkten.

Die Herstellung der Lithiumdialkylamide erfolgt aus Lithiumalkylen und sekundären Aminen. Am häufigsten wird Lithiumdiisopropylamid (LDA) als Metallierungsreagens verwendet, da es aus sterischen Gründen besser geeignet ist als andere Alkylamide.

In Anlehnung an Arbeiten von T.Durst und M.J.LeBelle ³³⁾, die N-alkyl- und N-arylsubstituierte β -Lactame mit LDA in THF bei -78°C mit Alkylhalogeniden, Estern und Ketonen in die α -substituierten Derivate überführen konnten (vgl.S.5), sollte sich diese Methode zur Umsetzung von 10 mit aromatischen Aldehyden übertragen lassen.

4.2.1. Umsetzung mit Aceton

Um die Darstellungsmethode kennenzulernen und anschließend auf Aldehyde übertragen zu können, versuchte ich, zunächst nach der Vorschrift von T.Durst und M.J.LeBelle ³³⁾ das Umsetzungsprodukt mit Aceton herzustellen.



Dazu setzt man das β -Lactam mit LDA in THF bei -78°C um, und versetzt nach 30 Sekunden die entstandene Lithiumverbindung mit dem Keton.

Die Nacharbeitung dieser Umsetzung erwies sich anfangs als schwierig, da auch längere Reaktionszeiten mit Aceton nicht zu dem gesuchten Addukt 20 führten, sondern in allen Fällen ein anderes Reaktionsprodukt lieferten.

Ein hierzu identisches Produkt entstand auch bei der Umsetzung mit einem anderen Keton (Cyclohexanon). Aus der Analyse dieser Verbindung ließ sich eine Summenformel von $(\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO})_n$ berechnen.

Das IR-Spektrum ist durch eine scharfe Bande bei 3380 cm^{-1} und zwei Carbonylbanden bei 1740 und 1710 cm^{-1} gekennzeichnet. Zusammen mit dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum weisen die Daten auf eine Art Dimerisierung zu 21 hin, die durch Reaktion der Lithiumverbindung mit noch nicht umgesetztem β -Lactam zu erklären ist.



Das Produkt 21 wurde ebenfalls von T. Durst und M.J. LeBelle ³³⁾ als Nebenprodukt bei Reaktionen mit 1,4-Diphenyl-2-azetanon (10) beobachtet.

Die Ausbeute an 21 kann wesentlich erhöht werden, wenn man die Reaktion bei Raumtemperatur durchführt.

Diese Ergebnisse lassen den Schluß zu, daß eine Reaktionszeit von 30 Sekunden zu kurz ist, um quantitativ das β -Lactam-Carbanion zu bilden, und so findet beim Aufarbeiten bei Raumtemperatur die Dimerisierungsreaktion statt.

Es scheinen daher längere Reaktionszeiten und tiefe Temperaturen erforderlich zu sein, um eine erfolgreiche Umsetzung zu ermöglichen.

Das Umsetzungsprodukt 20 konnte schließlich nach einer Reaktionszeit von 5 Minuten zur Bildung der Lithiumverbindung, und 30 Minuten zur Reaktion mit Aceton erhalten werden.

Es ist auf Grund seines Schmelzpunktes identisch mit dem beschriebenen Produkt ³³⁾. In den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (s. Abb. 7) hingegen ist ein Unterschied in der chemischen Verschiebung der Protonen am β -Lactamring zu beobachten. Während T. Durst und M.J. LeBelle ³³⁾ für das Proton am C-3 ein Dublett bei 2,1 ppm angeben, tritt bei der von mir hergestellten Verbindung dieses Proton bei 3,13 ppm

in Resonanz. Für diesen Unterschied ist vermutlich ein Druckfehler verantwortlich. Die Angaben über die Verschiebung des Protons am C-4 und die entsprechenden Kpplungskonstanten $J_{3/4} = 2,5 \text{ Hz}$ stimmen überein. Mit $J = 2,5 \text{ Hz}$ spricht sie für eine trans-Anordnung der beiden Protonen ³³).

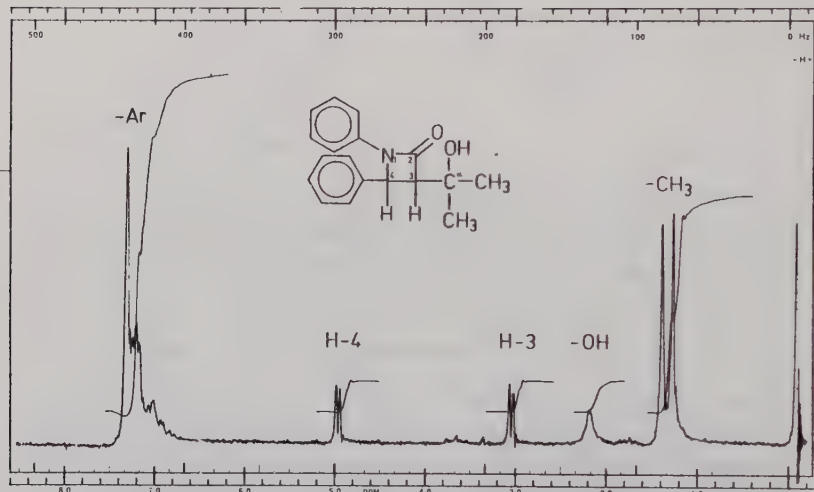
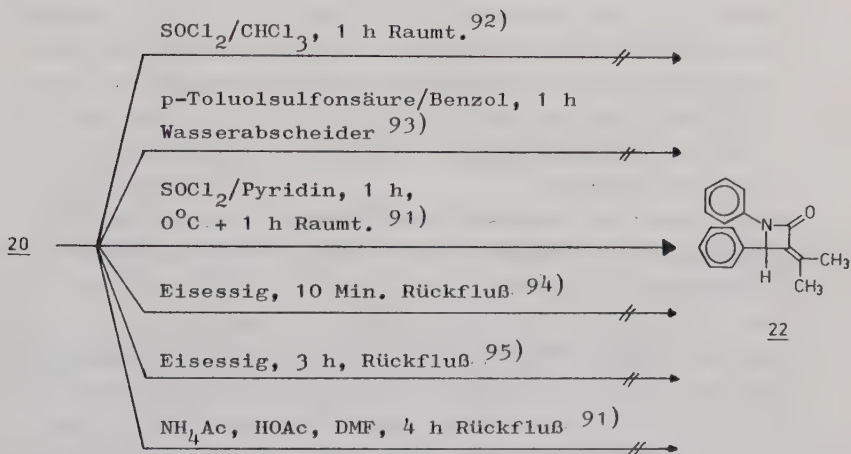


Abb. 7: ¹H-NMR-Spektrum von 20 in CDCl₃

4.2.1.1. Dehydratisierung des Acetonadduktes 20

Zur Dehydratisierung von Hydroxylverbindungen zu den entsprechenden ungesättigten Produkten stehen verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung (s.auch S. 79).

Aus dem folgenden Schema wird ersichtlich, welche Versuche durchgeführt wurden. Erfolgreich war allein die Reaktion mit Thionylchlorid/Pyridin ⁹¹⁾.



Dazu wurde das Acetonaddukt 20 in Pyridin gelöst und nach Zugabe von Thionylchlorid 1 Stunde im Eisbad und 1 weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt.

Nach Hydrolyse mit Eiswasser entstand ein festes Reaktionsprodukt, das aus Methanol umkristallisiert wurde und einen Schmelzpunkt von 194-196°C zeigt.

Im IR-Spektrum fällt sofort das Fehlen einer OH-Bande auf. Weiterhin fehlt eine zwischen 1650-1690 cm⁻¹ zu erwartende Bande für C=C-Doppelbindungen. Diese Tatsache spricht trotzdem nicht gegen Struktur 22, da die C=C-Streckschwingung bei symmetrisch substituierten Doppelbindungen fehlen kann ^{73b,96a)}.

Die Analyse - mit der Summenformel von $C_{18}H_{17}NO$ und dem daraus resultierenden Molekulargewicht von 263 - wird durch den M^+ -Peak des Massenspektrums bei 263 m/e bestätigt.

Das 1H -NMR-Spektrum (s. Abb. 8) zeigt 2 deutlich getrennte Signale für die beiden Methylgruppen bei 1,4 und 2,13 ppm. Das Signal für das Proton am C-4 erscheint bei 5,33 ppm und ist im Vergleich zur Hydroxylverbindung 20 (vgl. Abb. 7, S. 42) etwas zu tieferem Feld verschoben. Das Multiplett für die aromatischen Protonen befindet sich zwischen 6,9-7,66 ppm.

Alle Signale zeigen eine signifikante Linienverbreiterung, was man auf eine "Long Range" Kopplung zurückführen kann.

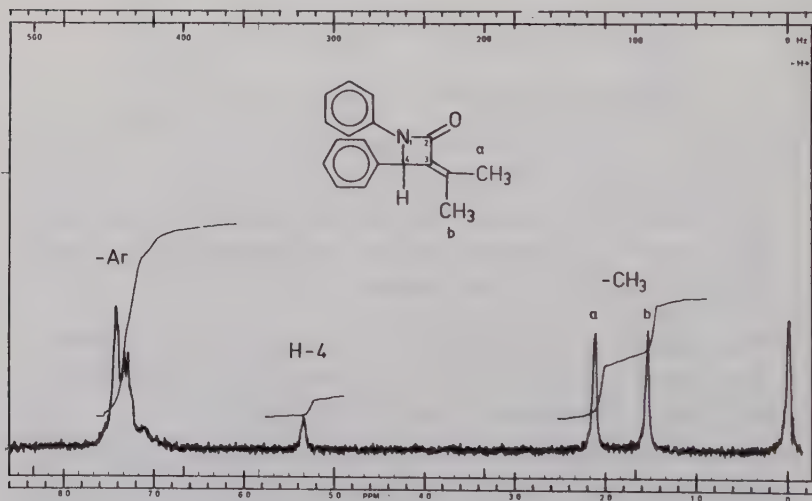


Abb. 8: 1H -NMR-Spektrum von 22 in $CDCl_3$

4.2.2. Umsetzungen von 10 mit LDA und Benzaldehyd

Auf Grund der Erfahrungen bei der Umsetzung von 10 mit Aceton wurde versucht, die gleichen Reaktionsbedingungen auf aromatische Aldehyde ⁹⁷⁾, zunächst Benzaldehyd, zu übertragen.

Die Versuche erwiesen sich nicht als einheitlich und reproduzierbar. Gründe hierfür waren vermutlich die Mengenverhältnisse der eingesetzten Komponenten, die Reaktionstemperatur und die Wasserfreiheit der Geräte und Lösungsmittel.

Bei den ersten Versuchen entstand nicht die erwartete Verbindung 15, sondern, vermutlich infolge zu hoher Temperatur, das dimere Produkt 21, welches ich zunächst nicht als solches erkannte und daher mit Eisessig 5 Minuten unter Rückfluß kochte. Dabei konnte eine intensive Gelbfärbung der vorher farblosen Lösung beobachtet werden. Nach beendeter Reaktion wurde der Ansatz in wäßrige Natriumchloridlösung gegeben und aufgearbeitet. Es entstand ein Öl, das nach Zusatz von wenig Methanol durchkristallisierte und in guter Ausbeute gelbe Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 129-130°C lieferte.

Aus der Analyse der Substanz konnte eine Summenformel von $C_{24}H_{19}NO_2$ entsprechend einem Molekulargewicht von 353,4 berechnet werden. Dieses Ergebnis wurde durch ein Massenspektrum ($M^+ m/e = 353$) bestätigt.

Vergleicht man nun das Molekulargewicht der Ausgangssubstanz 21 mit dem entstandenen Produkt, so stellt man eine Massendifferenz von 93 fest. Da Anilin eine Masse von 93 besitzt, lag die Vermutung nahe, daß das dimere Produkt unter Abspaltung von Anilin in 23 übergegangen war. Die Struktur von 23 konnte durch die spektroskopischen Ergebnisse weiter bestätigt werden.

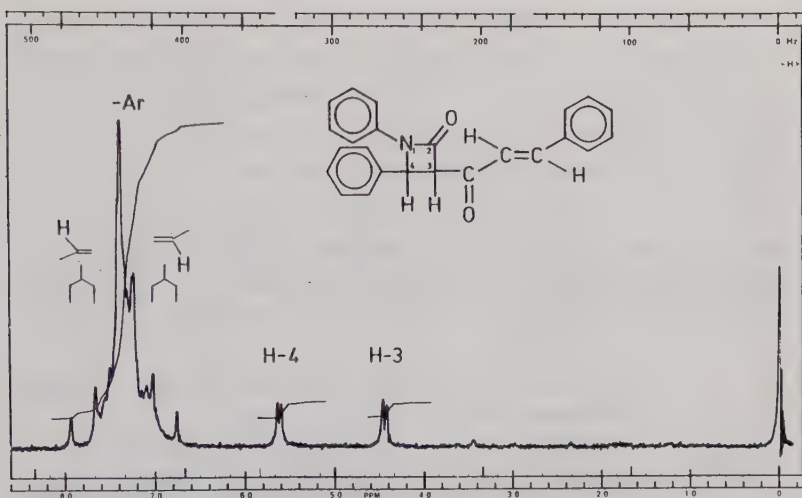


Abb. 9: ^1H -NMR-Spektrum von **23** in CDCl_3

Um zu den gewünschten Reaktionsprodukten zu gelangen, versuchte ich möglichst einheitliche Reaktionsbedingungen zu schaffen. So wurde mit frisch über Natrium oder Lithiumaluminiumhydrid getrocknetem THF gearbeitet, ausserdem die Apparatur abgeflammt und eine halbe Stunde vor Beginn und während der gesamten Reaktionszeit Stickstoff durchgeleitet.

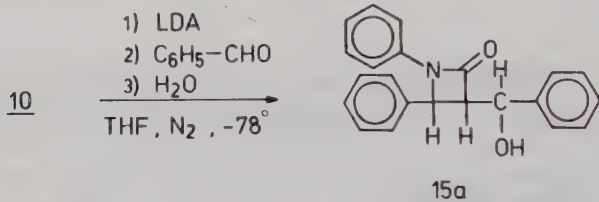
Trotzdem ergaben sich anfangs unterschiedliche Reaktionsprodukte.

Es wurde entweder die Ausgangssubstanz isoliert oder ein festes gelbliches Produkt, das sich dünnschichtchromatographisch als Gemisch aus mehreren Komponenten erwies. Es ließ sich weder durch präparative Dünnschichtchromatographie sauber trennen noch durch Umkristallisieren reinigen, und wurde daher nicht weiter untersucht.

Nach zahlreichen Versuchen wurde eine allgemeingültige Arbeitsvorschrift entwickelt, die auch für die Umsetzung mit weiteren aromatischen Aldehyden anwendbar ist.

Entscheidend für das Gelingen der Reaktion ist der Einsatz eines doppelten Überschusses an LDA, sowie der 1,5-fachen Menge des eingesetzten Aldehyds.

Nach der oben beschriebenen Methode stellte ich zunächst das Umsetzungsprodukt mit Benzaldehyd dar.



Es handelt sich um eine farblose kristalline Verbindung, die sich aus Methanol umkristallisieren läßt und einen Schmelzpunkt von 157-158°C aufweist.

IR-Spektrum: (s. Abb. 10)

Im IR-Spektrum fällt eine breite Bande bei 3450 cm⁻¹ auf, die der OH-Streckschwingung zugeordnet werden kann. Weiterhin ist die C-O-Streckschwingung charakteristisch, die oft als Dublett bei sekundären Hydroxylverbindungen im Bereich von 1125-1000 cm⁻¹ erscheint. Die Doppelbande des Spektrums von 15a bei 1020/1030 cm⁻¹ kann dieser C-O-Streckschwingung zugeordnet werden (96c).

Außerdem ist erwähnenswert, daß die β-Lactambande zu niederen Wellenzahlen von 1740 cm⁻¹ nach 1725 cm⁻¹ verschoben ist.

Ein breites konzentrations- und lösungsmittelabhängiges Signal bei 2,9 ppm verschwindet auf Zusatz von D_2O und wird daher dem OH-Proton zugeordnet.

Durch den Austausch mit D_2O vereinfachen sich die kompliziert aufgespaltenen Signale des Spektrums, da das OH-Proton mit dem Proton am C- α koppelt, und z.T. auch unter dem Multiplett des Protons am C-3 liegt.

Man erkennt das Signal für das Proton am C- α als Dublett bei 5,38 ppm mit einer Kopplungskonstanten von $J_{3/\alpha} = 4$ Hz. Das Signal des Protons am C-4 erscheint bei 5,18 ppm ebenfalls als Dublett mit der typischen Kopplungskonstanten von $J_{3/4} = 2,5$ Hz für trans-ständige Protonen am β -Lactamring. Das zu einem doppelten Dublett aufgespaltene Signal bei 3,4 ppm ist somit dem Proton am C-3 zuzuordnen. In diesem Signal lassen sich die Kopplungen zu den Protonen am C- α ($J = 4$ Hz) und C-4 ($J = 2,5$ Hz) wiederfinden.

4.2.3. Umsetzungen mit anderen aromatischen Aldehyden

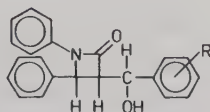
Da bei der Umsetzung mit Benzaldehyd trotz verschiedener Reaktionsbedingungen die Ausbeute nicht befriedigend war und um weitere Strukturbeweise zu erhalten, sowie unterschiedliches Reaktionsverhalten zu erkennen, setzte ich verschieden substituierte Benzaldehyde ein.

Dabei sollten Struktur, Eigenschaften und der Substituenteneinfluß der bei dieser Reaktion entstehenden Produkte untersucht werden.

In einem anschließenden Kapitel (4.2.4.) wird die Stereochemie dieser Verbindungen ausführlich diskutiert.

Bei allen eingesetzten Aldehyden entstanden übereinstimmend die Hydroxylverbindungen 15 in mehr oder weniger guten Ausbeuten als farblose kristalline Verbindungen.

<u>15</u>	R =	Ausbeute in %
a	H	25
b	4-Cl	65
c	4-NO ₂	90
d	4-Br	68
e	4-OH	32
f	4-N(CH ₃) ₂	70
g	4-CH ₃	62
h	2-NO ₂	80
i	3-NO ₂	57
k	2-Cl	86



15

Tab. 3: Ausbeute der dargestellten Verbindungen 15

Aus Tabelle 3 erkennt man, daß bei der Umsetzung mit Benzaldehyd lediglich eine Ausbeute von 25 % erreicht wurde und alle substituierten Aldehyde besser reagierten.

Ein Grund für die schlechten Ergebnisse bei der Umsetzung von 10 mit Benzaldehyd mögen seine Eigenschaften, wie Aggregatzustand, schlechte Entfernbarekeit des Überschusses und Behinderung beim Kristallisierungsvorgang sein.

Außerdem unterliegen Reaktionen an der Carbonylgruppe sehr den polaren Einflüssen der verschiedenen Substituenten. Faßt man die verschiedenen Substituenten der von mir eingesetzten Benzaldehyde auf Grund ihrer induktiven und mesomeren Effekte zusammen ⁹⁸⁾, so ist eine Einteilung in drei Gruppen möglich:

1.	$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OH}$	$(-\text{I})$, $+\text{M}$ Effekt		
	$-\text{CH}_3$	$+\text{I}$	"	
	$-\text{H}$	ohne	"	
2.	$-\text{Cl}$, $-\text{Br}$	$-\text{I}$, $+\text{M}$	"	
3.	$-\text{NO}_2$	$-\text{I}$, $-\text{M}$	"	

Danach läßt sich qualitativ voraussagen, welchen Einfluß mesomerie- oder induktiv wirksame Substituenten auf die Reaktivität der Carbonylgruppe ausüben. So müssen Substituenten, die die Elektronendichte am Carbonylkohlenstoff erhöhen ($+\text{M}$ - und $+\text{I}$ -Substituenten), die Reaktionsfähigkeit gegenüber einem nukleophilen Angriff verringern, während umgekehrt durch $-\text{I}$ und $-\text{M}$ Substituenten die Elektronendichte am Carbonylkohlenstoff vermindert wird, so daß die Empfindlichkeit gegenüber einem nukleophilen Angriff steigt.

Als Maß für diese Zusammenhänge gilt neben dem pK_b -Wert die sog. Hammett-Beziehung ^{99a)}, mit der besonders bei aromatischen Verbindungen auch halbquantitative Aussagen über Reaktionsgeschwindigkeit und Gleichgewicht möglich sind.

Die Hammett-Beziehung besagt, daß der Logarithmus der auf den Grundkörper mit $\text{X}=\text{H}$ bezogenen relativen Reaktionsgeschwindigkeits- oder Gleichgewichtskonstante linear von der Wirkung σ des Substituenten X abhängt.

Die von der Hammett-Beziehung entnommenen Substituenten-

konstanten spiegeln den Substituenteneinfluß in Form von σ^+ -Werten wieder. Dabei haben elektronenanziehende Substituenten ein positives Vorzeichen bei den σ -Werten, elektronenschiebende ein negatives.

Die Hammett-Beziehungen stellen Gleichungen für Geraden dar und werden zweckmäßig graphisch ausgewertet.

Die experimentell ermittelten Werte für $\lg \frac{k_x}{k_H}$ werden gegen die dazugehörigen σ -Werte aufgetragen. Die Steigung der Geraden ist die Reaktionskonstante. Da die Reaktionskonstante der Ausbeute einer Umsetzung, wenn sie unter gleichen Reaktionsbedingungen durchgeführt wurde, entsprechen sollte ^{99a)}, wurden folgende graphische Darstellungen erstellt: (s. Abb. 12 und Tab. 4)

- 1.) Auswertung der Substituentenkonstante σ nach Hammett
- 2.) Auswertung der Hammettkonstanten σ_I , bei denen nur der induktive Effekt berücksichtigt ist
- 3.) Auswertung der Taft-Beziehung, einer erweiterten Hammett-Beziehung, bei der zusätzlich in den Konstanten noch sterische Anteile berücksichtigt sind; $= \sigma^*$

Dazu wurden die entsprechenden Substituentenkonstanten σ , σ_I und σ^* als Abszissenwerte gegen die von mir bei der Umsetzung mit aromatischen Aldehyden erzielten Ausbeuten in % als Ordinatenangaben aufgetragen.

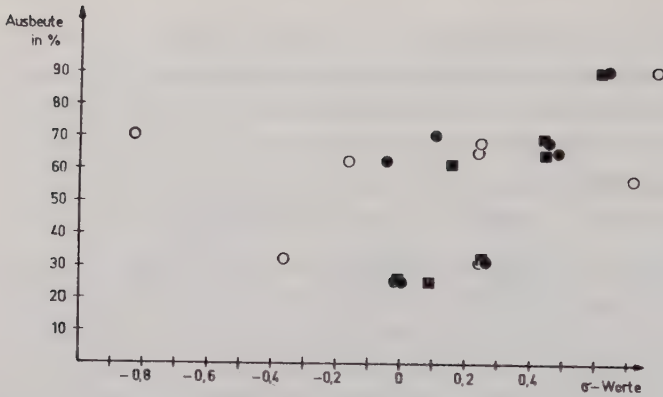


Abb.12: Hammett-Diagramm O = σ ● = σ_I ■ = σ^*

Substituent	σ -Werte	σ_I -Werte	σ^* -Werte ⁺⁺⁾
R = H	0	0	+ 0,49 = + 0,078
4-Cl	+ 0,227	+ 0,47	+ 2,9 = + 0,46
4-NO ₂	+ 0,778	+ 0,63	+ 3,9 = + 0,62
4-Br	+ 0,232	+ 0,45	+ 2,8 = + 0,45
4-OH	- 0,37	+ 0,25	+ 1,55 = + 0,25
4-N(CH ₃) ₂	- 0,84	+ 0,1	+))
4-CH ₃	- 0,17	- 0,05	0 = + 0,16
2-NO ₂	+))	+))	+))
3-NO ₂	+ 0,71	+))	+))
2-Cl	+))	+))	+))

+) keine Literaturangaben

++) Werte sind von Essigsäure abgeleitet, daher $\sigma_{CH_3}^* = 0$.
Als Korrekturfaktor gilt: $\sigma_x^* = 0,16 \times \sigma^*$

Tab.4: Substituentenkonstanten nach Hammet und Taft 99a)

Die graphische Darstellung (s. Abb. 12) läßt keine sinnvolle Korrelation zu, da die einzelnen Werte zu sehr streuen. Besonders auffällig ist der Substituenteneinfluß bei 15f ($R = -N(CH_3)_2$), da die Darstellung trotz des starken +M-Effektes der 4-Dimethylaminogruppe zu hohen Ausbeuten führte.

IR-Spektren:

Alle wichtigen IR-Daten gehen aus Tabelle 5, S. 57, hervor. Es wird deutlich, daß alle Carbonylabsorptionen im Gegensatz zur Ausgangsverbindung 10 ($C=O$ 1740 cm^{-1}) zu tieferen Wellenzahlen verschoben sind. Auch hier macht sich der Substituenteneinfluß bemerkbar: Verbindungen mit elektronegativen bzw. elektronenziehenden Substituenten, wie 15b, c, d, h, i, k absorbieren bei noch tieferen Wellenzahlen als die übrigen.

Die OH-Streckschwingung ist in allen Spektren als breite aber zugespitzte Bande im Bereich von $3330\text{--}3480\text{ cm}^{-1}$ zu erkennen. Die C-O-Streckschwingung der OH-Gruppe ist ebenfalls in allen Spektren - meist als Dublett - gut sichtbar. Für die nitrosubstituierten Verbindungen 15c, h und i sind zusätzlich die NO_2 -Banden charakteristisch, und zwar die asymmetrische Streckschwingung bei ca. 1510 cm^{-1} und die beiden Banden für die symmetrische bei 1340 und 1380 cm^{-1} .

¹H-NMR-Spektren:

Die ¹H-NMR-Spektren (s. Tabelle 5) aller dargestellten Hydroxylverbindungen sind weitgehend analog zu dem von 15a, d.h. sie besitzen je ein Dublett für die Protonen am C-4 und C- α , mit übereinstimmenden Kopplungskonstanten $J_{3/4} = 2,5\text{ Hz}$ und $J_{3/\alpha} \approx 4\text{ Hz}$. Eine Ausnahme bilden lediglich die beiden o-substituierten Produkte, bei denen eine Kopplungskonstante von $J_{3/\alpha} < 4\text{ Hz}$ auftritt.

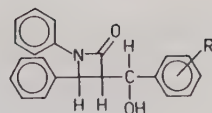
Das Proton am C-3 erscheint meist als Multiplett, bei gut aufgelösten Spektren, besonders bei 15i, findet man ein Dublett eines Dubletts, in dem sich beide Kopplungskonstanten widerspiegeln. Das Proton am C- α koppelt zusätzlich mit dem OH-Proton, das sich konzentrations- und lösungsmittelabhängig zwischen 2,5 und 6,2 ppm befindet.

Bei den einzelnen Verbindungen ist eine Veränderung in der chemischen Verschiebung der Protonen am C-3 und C-4 im Vergleich zu 15a kaum vorhanden.

Deutlich verschieden von 15a, d.h. um ca. 0,5 - 0,7 ppm zu tiefem Feld verschoben, sind die am C- α befindlichen Protonen in den o-substituierten Verbindungen 15h und 15k.

Bei 15f ist die chemische Verschiebung der Protonen a und c beinahe identisch, sodaß die Aufspaltung und die Kopplungskonstanten nur andeutungsweise sichtbar sind.

Tabelle 5: IR- und ^1H -NMR-Daten
der Verbindungen 15



№. 15 R =	IR (KBr) cm^{-1}			$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ^{*)}			δ (ppm)	J [Hz]
	C=O	OHst	C-Ost	HC-4	HC-3	HC- α		
a) H	1725	3450	1020/ 1030	dt 5,18 $J_{3/4} = 2,5$	ddt 3,42 $J_{3/4} = 2,5$ $J_{3/\alpha} = 4$	dt 5,38 $J_{3/\alpha} = 4$		bt 2,92
b) 4-Cl	1715	3425	1010	dt 5,10 $J_{3/4} = 2,5$	mt 3,35 $J_{3/4} = 2,5$ $J_{3/\alpha} = 4$	dt 5,28 $J_{3/\alpha} = 4$		bt 3,4
c) 4-NO ₂	1720	3380	1020/ 1040	dt 5,12 $J_{3/4} = 2,5$	mt 3,42 $J_{3/4} = 2,5$ $J_{3/\alpha} = 4$	dt 5,48 $J_{3/\alpha} = 4$		bt 3,4
d) 4-Br	1715	3430	1065/ 1080	dt 5,25 $J_{3/4} = 2,5$	ddt 3,42 $J_{3/4} = 2,5$ $J_{3/\alpha} = 4$	dt 5,39 $J_{3/\alpha} = 4$		bt 3,69
e) 4-OH	1735	3430	1020/ 1030	dt 4,89 $J_{3/4} = 2,5$	mt 3,38 (**)	mt 5,2 (**)		bt 2,95
f) 4-N(CH ₃) ₂	1735	3445	1030	mt 5,15 $J_{3/4} = 2,5$	mt 3,4 (**)	mt 5,15 (**)		bt 2,4
g) 4-CH ₃	1730	3480	1020/ 1030	dt 5,15 $J_{3/4} = 2,5$	ddt 3,37 $J_{3/4} = 2,5$ $J_{3/\alpha} = 4$	dt 5,3 $J_{3/\alpha} = 4$		dt 2,92
h) 2-NO ₂	1720	3330	1015/ 1025	dt 5,26 $J_{3/4} = 2,5$	mt 3,5 (**)	dt 5,92 $J_{3/\alpha} = 3$		dt 6,1
i) 3-NO ₂	1725	3340	-	dt 5,15 $J_{3/4} = 2,5$	ddt 3,5 $J_{3/4} = 2,5$ $J_{3/\alpha} = 4$	dt 5,35 $J_{3/\alpha} = 4$		dt 6,14
k) 2-Cl	1715	3340	1020	dt 5,15 $J_{3/4} = 2,5$	ddt 3,61 $J_{3/4} = 2,5$ $J_{3/\alpha} = 3,5$	dt 5,73 $J_{3/\alpha} = 3,5$		bt 3,35

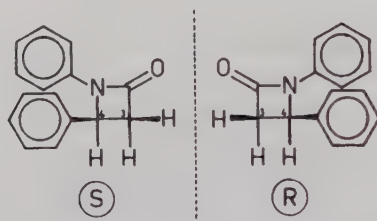
*) für 15e: Aceton- d_6 , 15h: +DMSO- d_6 , 15i: +DMSO- d_6

**) J undeutlich

***) Signal verschwindet auf Zusatz von D_2O

4.2.4. Sterische Betrachtungen der Verbindungen 10, 20 und 15, sowie der Versuch einer Bestimmung der relativen Konfiguration aus ihren ^1H -NMR-Spektren

Verbindung 10 besitzt am C-4 ein Chiralitätszentrum, d.h. es gibt 2¹ Stereoisomere, die mit einer möglichen R- und S-Konfiguration spiegelbildlich sind und somit Enantiomere darstellen.



Der Stickstoff in dieser Verbindung ist ebenfalls chiral, erfährt aber so leicht eine Inversion, daß keine Zuordnung der Diastereomeren auf Grund von NMR-Charakteristika möglich ist ¹⁰⁰⁾. Es liegen gemittelte Werte beider Formen vor.

Der Kohlenstoff C-3 ist prochiral, sodaß es sich bei den Protonen am C-3 um diastereotope Protonen handelt. Verbindung 10 erscheint somit im ^1H -NMR-Spektrum (s. Abb. 3, S. 16) einheitlich, da sich Enantiomere im ^1H -NMR-Spektrum nicht unterscheiden ^{101a)}.

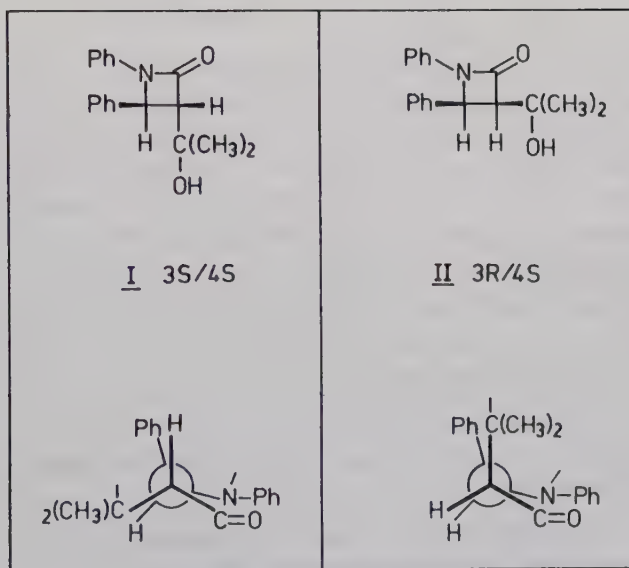
Setzt man nun 10 mit Aceton um (Verb. 20), so entsteht durch Substitution am C-3 ein weiteres Chiralitätszentrum. Es sind folglich 2² (4) Stereoisomere möglich.

Im ^1H -NMR-Spektrum können aber nur 2 unterschiedliche Verbindungen registriert werden, da von den 4 Isomeren

je 2 zueinander enantiomer sind, und somit 2 Diastereomere zu unterscheiden sind.



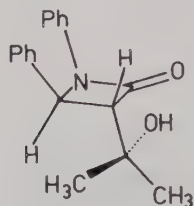
Da die Bestimmung der absoluten Konfiguration aus den ^1H -NMR-Daten nicht möglich ist, wird für die folgenden Betrachtungen die Konfiguration am C-4 als S-Form willkürlich festgelegt. Demnach ist eine Unterscheidung nur am C-3 möglich; es existieren folgende beiden möglichen Anordnungen:



Betrachtet man bei den beiden Formen (I und II) die Protonen am C-3 und C-4, so sind sie bei I trans- und bei II cis-ständig. Dieser Unterschied wird in der unterschiedlichen Kopplungskonstanten der Epimeren deutlich,

da J_{cis} größer ist als J_{trans} (s.S.13). Das ^1H -NMR-Spektrum von 20 (s.Abb.7, S.42) zeigt eine Kopplungskonstante von $J_{3/4} = 2,5 \text{ Hz}$, welche der trans-Konfiguration der beiden vicinalen Ringprotonen entspricht.

Eine relativerräumliche Anordnung von 20 müßte dann folgendermaßen aussehen:



20
3S/4S

Es liegt also das Diastereomerenpaar mit der Anordnung 3S/4S vor.

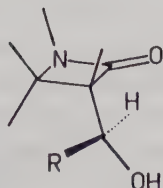
Bei der Addition von Aldehyden ($R = \text{Ar}$, Verb.15) entstehen 2 neue Chiralitätszentren, eines wiederum am C-3 und ein weiteres am C- α ; dies ergibt 2^3 (8) Isomere, entsprechend 4 Diastereomerenpaaren.

Da die Konfiguration am C-4 als S angenommen wurde (s. auch Formelbilder), verbleiben 2 Diastereomerenpaare zur Unterscheidung.

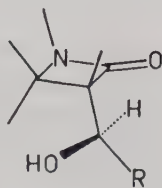
Aus den ^1H -NMR-Spektren dieser Verbindungen (s.Tab.5, S.57) geht hervor, daß die Kopplungskonstante $J_{3/4} = 2,5 \text{ Hz}$ beträgt. Die Protonen am C-3 und C-4 haben folglich auch hier eine trans-Anordnung. Somit ist der Kohlenstoff C-3 in seiner Konfiguration festgelegt.

Die Kohlenstoffatome C-4 und C-3 liegen demnach in der Konfiguration 3S/4S vor und es verbleiben nur noch 2

unterschiedliche Diastereomere, um die relative Anordnung in dem Molekül festzustellen. Sie unterscheiden sich am C- α .



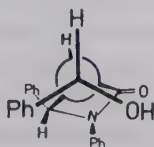
α -S



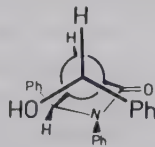
α -R

Für die weiteren Betrachtungen kann man den Molekülteil C-3/C- α als 1,2-disubstituierte Verbindung mit 2 Asymmetriezentren ansehen ^{51b)}; für solche Verbindungen dienen die Bezeichnungen threo und erythro häufig zur Kennzeichnung von Diastereomeren, die an den beiden benachbarten asymmetrischen Kohlenstoffatomen mindestens 2 gleiche oder ähnliche Substituenten tragen. Zur Zuordnung betrachtet man gewöhnlich 2 Diastereomere, die in der ekliptischen Konformation vorliegen. Dasjenige Diastereomere, bei dem die meisten analogen oder identischen Gruppen auf der gleichen Seite liegen, entspricht der erythro-Form.

Für die hier betrachteten Strukturen gilt daher folgende Zuordnung:

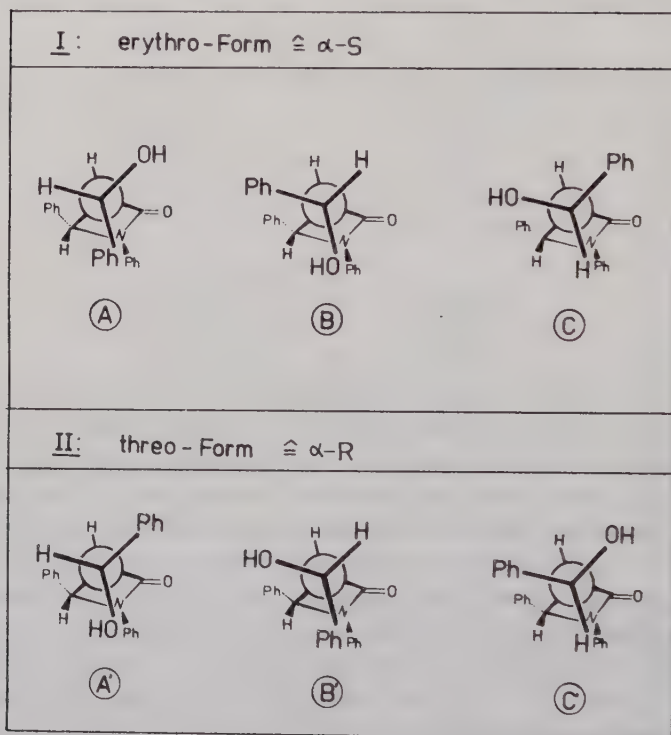


erythro



threo

Für jedes Diastereomere sind 3 mögliche gestaffelte Konformationen denkbar:



Schema 1:

Eine Unterscheidung und Zuordnung zur threo- oder erythro-Form der von mir hergestellten β -Hydroxycarbonylverbindungen 15 sollte durch die unterschiedliche Kopplungskonstante der Protonen am C-3 und C- α der beiden möglichen Produkte bestimmt werden. Die Größe dieser Kopplungskonstanten besteht aus der Summe aller Teilkopplungskonstanten:

$$J_{3/\alpha} = J_A + J_B + J_C \quad \text{erythro}$$

$$J_{3/\alpha} = J_{A'} + J_{B'} + J_{C'} \quad \text{threo}$$

Diese hängt wiederum vom molaren Anteil jedes Rotameren ab, da nicht alle 3 in gleichen Anteilen möglich sind. Die Größe dieser Kopplungskonstanten ist folglich von den Eigenschaften der Substituenten, wie Elektronegativität und Größe, sowie der Bindungslänge und dem Valenzwinkel abhängig.

Die Substituenteneinflüsse und die daraus resultierende Stellung der Protonen sind daher schwer voraus zu sagen; man kann aber die eindeutige Abhängigkeit der vicinalen Kopplungskonstanten vom Diederwinkel ϕ ausnutzen.

In Übereinstimmung mit Karplus und Conroy ^{101b)} gilt die Voraussage - die durch experimentelle Befunde bestätigt ist -, daß $^3J_{180^\circ}$ größer ist als $^3J_{0^\circ}$. Ausschlaggebend für diese Betrachtung sind aber nur 2 Winkelstellungen, eine gauche = 60° und eine trans = 180° . Die Näherungswerte für die Kopplungskonstanten dieser Stellungen betragen $J_{\text{gauche}} \approx 4 \text{ Hz}$ und $J_{\text{trans}} \approx 10 \text{ Hz}$ ^{53c)}.

Eine Zuordnung zur threo- oder erythro-Form läßt sich aus der Abschätzung der wahrscheinlichsten der 6 Konformeren treffen.

Als Kriterium dafür soll einerseits der Einfluß der Größe der Substituenten (sterische Hinderung) und andererseits die Möglichkeit einer Ausbildung von Wasserstoffbrücken herangezogen werden.

In den Strukturen 15 besteht die Möglichkeit einer Wasserstoffbrückenbindung zwischen der OH-Gruppe und der β -Lactam-Carbonylgruppe (s. Schema 1, S. 62). Intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen im Sinne einer Chelatierung oder Enolisierung sind in den Verbindungen 15 aber auf Grund ihrer IR- und ^1H -NMR-Spektren nicht vorhanden:

Die OH-Banden von 15 (s.Tab.5, S.57) befinden sich im Bereich von $3350-3450\text{ cm}^{-1}$ als stark ausgeprägte, relativ scharfe Signale. Bei Vorhandensein von Wasserstoffbrücken sind die OH-Absorptionen hingegen sehr breit und bei tiefer Frequenz ($3200-2500\text{ cm}^{-1}$) ¹⁰²⁾ anzutreffen. Weiterhin beobachtet man in den Spektren einer Verdünnungsreihe von 15a in Chloroform, daß sich die Absorptionsbanden in ihrer Lage und Intensität nicht verändern ^{102a)}.

Im ^1H -NMR-Spektrum erscheinen chelatisierte Protonen stark tieffeldverschoben im Bereich zwischen $15-19\text{ ppm}$ ^{101,53b)}.

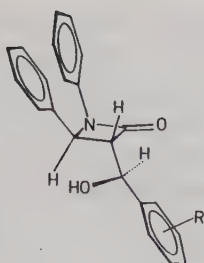
Die OH-Protonen der Verbindungen 15 hingegen liegen im Bereich von $3-3,7\text{ ppm}$ (CDCl_3) und können daher nicht an einer Wasserstoffbrückenbindung beteiligt sein.

So soll die Stellung der Phenylsubstituenten zur Zuordnung herangezogen werden. In den verschiedenen Konformationen (s.Schema 1) erscheint dann die Form I C als mögliche erythro-Form und die Form II A' als threo-Form am sinnvollsten, da die Phenylsubstituenten hier die größtmögliche Entfernung aufweisen. Betrachtungen am Dreidingmodell zeigen, daß sich die Phenylgruppen in den übrigen Konformeren gegenseitig beeinflussen.

In der erythro-Form I C sind die beiden Protonen am C-3 und C- α trans-ständig und sollten die postulierte Kopplungskonstante von $J \approx 10\text{ Hz}$ zeigen; bei der threo-Form II A' sind die beiden Protonen gauche angeordnet und müßten daher die kleine Kopplungskonstante von $J \approx 4\text{ Hz}$ zeigen.

Betrachtet man daraufhin die ^1H -NMR-Spektren der Verbindungen 15, so beobachtet man bei allen eine kleine Kopplungskonstante von $J_{3/\alpha} = 4\text{ Hz}$, bzw. bei den o-substituierten Verbindungen eine Kopplungskonstante von $J_{3/\alpha} = 3-3,5\text{ Hz}$ (s.Tab.5, S.57).

Somit sollte die Zuordnung zur threo-Form bewiesen sein. Sie entspricht einer R-Konfiguration am C- α .

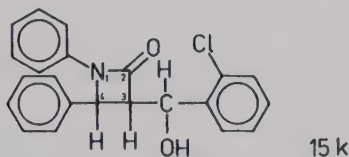


3S/4S/ α R

Die Verbindungen 15 haben folglich die relative Anordnung 3S/4S/ α -R.

Einige ^1H -NMR-Spektren zeigen zusätzliche deutliche Signale, die auf das Vorliegen des erythro-Isomeren hinweisen.

Dieses soll am Beispiel von 15k genauer erläutert werden.



15k

Zur Interpretation werden ein Diastereomerengemisch und ein reines Diastereomeres (threo-Form) herangezogen.

Bei der Umsetzung von 10 mit o-Chlorbenzaldehyd entstand 15k als Diastereomerengemisch und durch fraktionierendes Umkristallisieren gelang es, die threo-Form zu isolieren. Sie zeigt mit 198-200°C einen höheren Schmelzpunkt, als das bei 171-172°C schmelzende Gemisch.

Zur besseren Deutung wurden 250 MHz-Spektren verwendet. Das threo-Isomere 15k(t) zeigt das bereits auf S.49 beschriebene Aufspaltungsmuster (s.Abb.13).

Bei 5,73 ppm erscheint ein Dublett mit $J_{3/\alpha} = 3$ Hz für das Proton am C- α , bei 5,15 ppm das Dublett für das Proton am C-4 mit $J_{3/4} = 2,5$ Hz und bei 3,61 ppm ein vermeintliches Triplet, das eigentlich ein doppeltes Dublett darstellt und durch die nahe beieinanderliegenden Kopplungskonstanten zustandekommt.

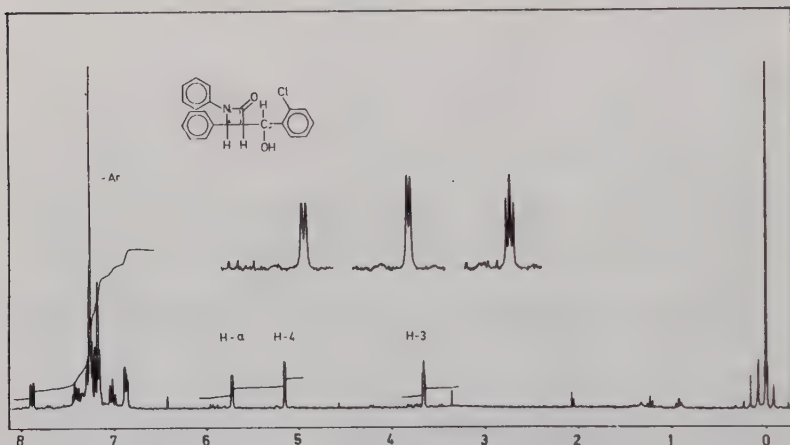


Abb.13: ^1H -NMR-Spektrum von **15k** (threo) in CDCl_3 (250 MHz)

Im Spektrum des Gemisches (s. Abb.14) erkennt man zusätzliche Signale, die nach D_2O Austausch und Dehnung des Spektrums sehr deutlich zu erkennen und zuzuordnen sind. Sie sind bis auf das Signal für das Proton am C-3 im Vergleich zu **15k(t)** alle etwas zu höherem Feld verschoben; gleiches gilt auch für das OH-Proton.

Das Dublett bei 5,66 ppm kann dem Proton am C- α des anderen Isomeren zugeordnet werden. Es zeigt eine Kopplungskonstante von $J_{3/\alpha} = 6,5$ Hz. Das entsprechende Proton am

C-4 erscheint bei 5,05 ppm als Dublett ($J_{3/4} = 2,5$ Hz), und für das Proton am C-3 ist ein deutliches Dublett eines Dubletts bei 3,45 ppm zu erkennen. In ihm lassen sich die Kopplungen zu dem Proton am C-4 mit 2,5 Hz und zum Proton am C-α mit 6,5 Hz wiedererkennen.

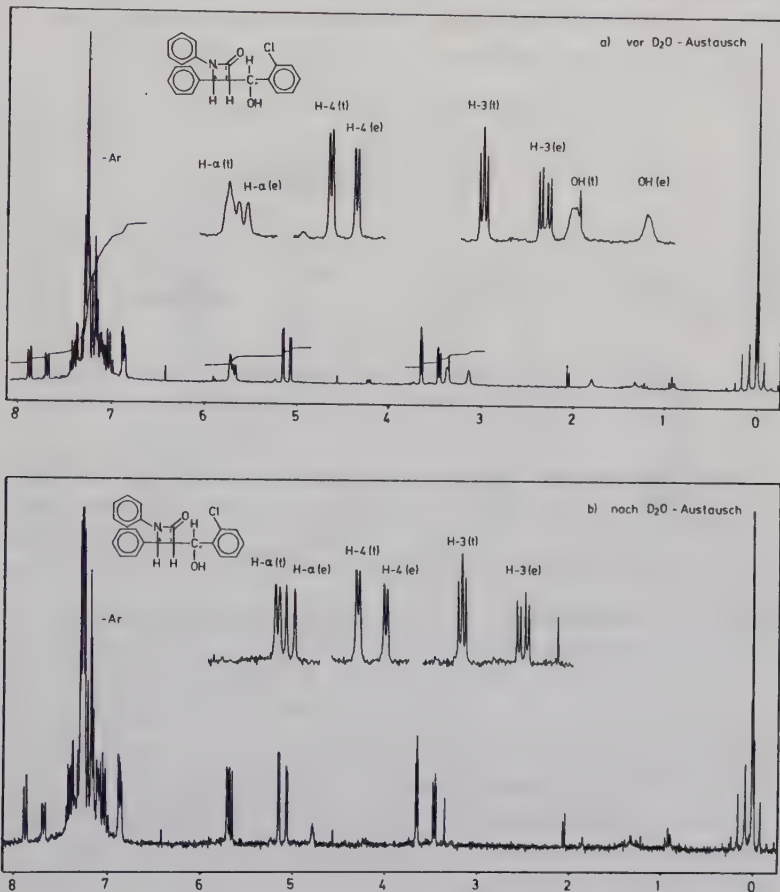


Abb. 14: ¹H-NMR-Spektrum von 15k (Isomerengemisch) in CDCl₃ (250 MHz)
a) vor D₂O-Austausch / b) nach D₂O-Austausch

Das Produkt mit der Kopplungskonstante von $J_{3/\alpha} = 6,5$ Hz ist somit dem erythro-Isomeren zuzuordnen.

Der Anteil dieses Isomeren liegt, wie die Integration zeigt, bei ca. 33 %.

Gut erkennbar ist auch das Diastereomerengemisch im ^1H -NMR-Spektrum von 15d (s. Abb. 15). Die Signale sind nicht ganz so deutlich getrennt, wie im o-substituierten Produkt 15k. Die Zuordnung ist aus Abb. 15 ersichtlich.



Abb. 15: ^1H -NMR-Spektrum von 15d (Isomerengemisch) in CDCl_3 (250 MHz)

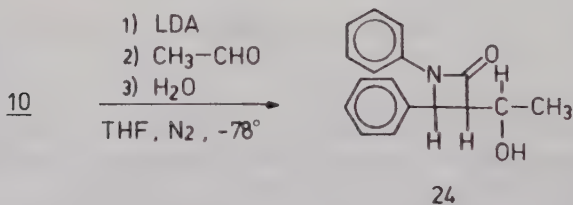
Abb. 16 zeigt die Verbindung 15i, die bei der Umsetzung von 10 mit 3-Nitrobenzaldehyd als reines threo-Isomeres erhalten wurde. An dieser Stelle soll darauf hingewiesen werden, daß ein Anteil von weniger als 5 % im ^1H -NMR-Spektrum nicht zu erkennen ist.

4.2.5. Umsetzung von 10 mit Acetaldehyd - Betrachtungen
zur Konformation und Konfiguration von 24 -

Nach der erfolgreichen Umsetzung mit aromatischen Aldehyden sollte nun geprüft werden, ob sich 10 auch mit aliphatischen Aldehyden umsetzen läßt.

Als einfachsten Vertreter wählte ich Acetaldehyd, der analog der Methode zur Umsetzung mit aromatischen Aldehyden eingesetzt wurde. Es entstand in 70%iger Ausbeute eine farblose kristalline Substanz mit einem Schmelzpunkt von 133-135°C.

Im IR-Spektrum erkennt man eine OH-Streckschwingung bei 3420 cm^{-1} , die auf eine erfolgreiche Umsetzung zum Aldoladdukt 24 hindeutet.

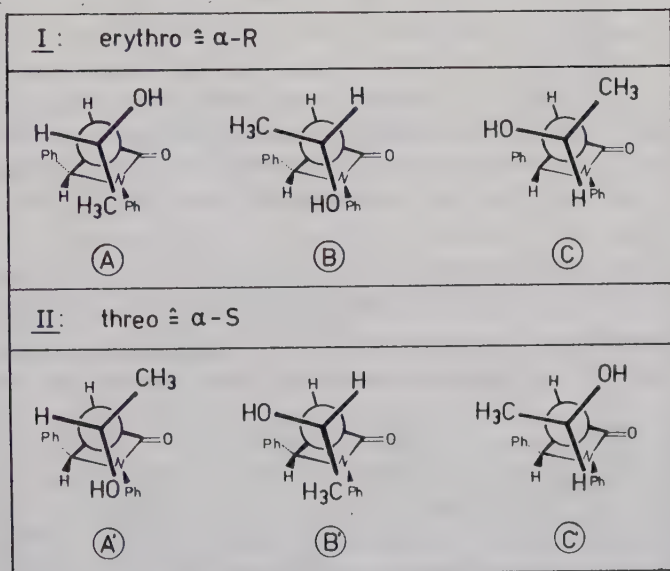


Das ^1H -NMR-Spektrum (s. Abb. 17) erwies sich zunächst als unübersichtlich, da durch das OH-Proton und die Methylgruppe komplizierte Aufspaltungsmuster entstehen. Die Integration der verschiedenen Signale trifft aber auf das Protonenverhältnis von 24 zu, sodaß zusammen mit der Elementaranalyse und dem IR-Spektrum die Struktur 24 angenommen werden kann.

Für diese Umsetzung gelten in Bezug auf die Stereochemie der verschiedenen möglichen Produkte die gleichen Überlegungen, wie für die Verbindung 15 (vgl. S. 58ff.)

Das Umsetzungsprodukt mit Acetaldehyd 24 unterscheidet sich lediglich durch die Methylgruppe am C- α . Dies hat allerdings zur Folge, daß im Gegensatz zu den Verbindungen 15 (s.S. 65) die erythro-Form am C- α R-Konfiguration, und die threo-Form am C- α S-Konfiguration aufweist. Dieser Unterschied kommt durch die veränderte Prioritätenfolge der Substituenten zustande.

Auch hier sind folgende 6 Konformationen denkbar:



Eine Zuordnung zu einer möglichen threo- oder erythro-Form soll wiederum aus den Daten des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums versucht werden.

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (s. Abb. 17) deutet die Verdopplung aller zu erwartenden Signale auf das Vorliegen von threo- und erythro-Form hin. Anhand der unterschiedlichen Integralintensität aller Signale läßt sich ein 3:2 Verhältnis der beiden Isomere ablesen. Das Vorliegen von 2 Verbindungen konnte zusätzlich durch ein Gaschromato-

gramm bestätigt werden. Eine präparative Trennung gelang jedoch nicht.

Das 250 MHz-Spektrum (s. Abb. 17) zeigt nach D_2O -Austausch neben den Signalen für die aromatischen Protonen 2 Dubletts bei 4,9 und 5,14 ppm für die Protonen am C-4. Sie zeigen die typische Kopplungskonstante von $J = 2,5$ Hz für trans-ständige Protonen am β -Lactamring. Für die Protonen am C-3 erscheinen 2 ineinandergeschobene doppelte Dubletts bei 3,15 und 3,12 ppm, deren Kopplungskonstanten im gedehnten Spektrum ablesbar sind. ($J_{3/\alpha} = 5,5$ bzw. 5 Hz, $J_{3/4} = 2,5$ Hz). Für die Protonen am C- α erkennt man 2 Multipletts bei 4,25 und 4,36 ppm, z.T. überlappend; in der Dehnung ist eine Kopplungskonstante von 5 - 6 Hz sichtbar. Die Methylgruppe bildet bei 1,4 und 1,36 ppm je 2 Dubletts mit den Kopplungskonstanten $J = 6$ und 6,5 Hz.

Die beiden OH-Protonen erscheinen vor D_2O -Austausch getrennt und jeweils als Dublett bei 2,48 und 2,34 ppm.

Die Zuordnung der Signale und der Kopplungskonstanten zu den beiden Epimeren wird aus Tabelle 6 und Abb. 17 deutlich.

Isomeren- verhältnis I:II = 3:2	¹ H-NMR-Daten (CDCl ₃) δ =ppm, J=Hz				
	HC-4	HC-3	HC- α	OH	CH ₃
I	d; 4,9 $J_{3/4}=2,5$	dd; 3,15 $J_{3/4}=2,5$ $J_{3/\alpha}=5,5$	m; 4,25 $J_{3/\alpha} \approx 6$ J_{α/CH_3}	d; 2,48 $J = 5$	d; 1,41 $J_{\alpha/CH_3}=6$
II	d; 5,14 $J_{3/4}=2,5$	dd; 3,12 $J_{3/4}=2,5$ $J_{3/\alpha}=5$	m; 4,36 $J_{3/\alpha} \approx 6$ J_{α/CH_3}	d; 2,43 $J = 5$	d; 1,36 $J_{\alpha/CH_3}=6,5$

Tab. 6: ¹H-NMR-Daten von 24 I und 24 II

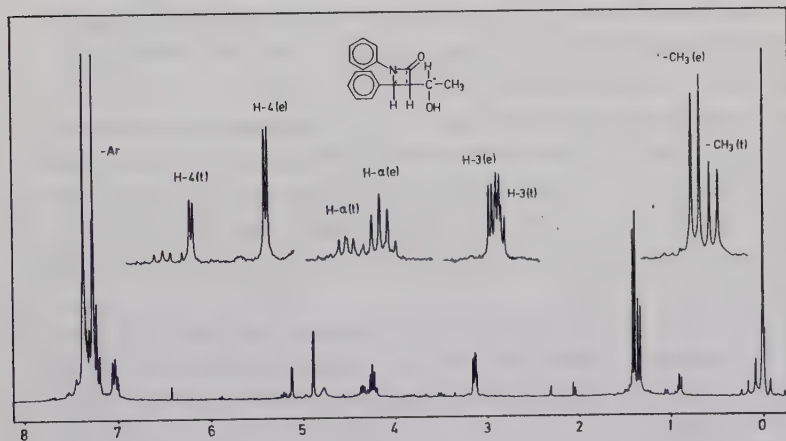
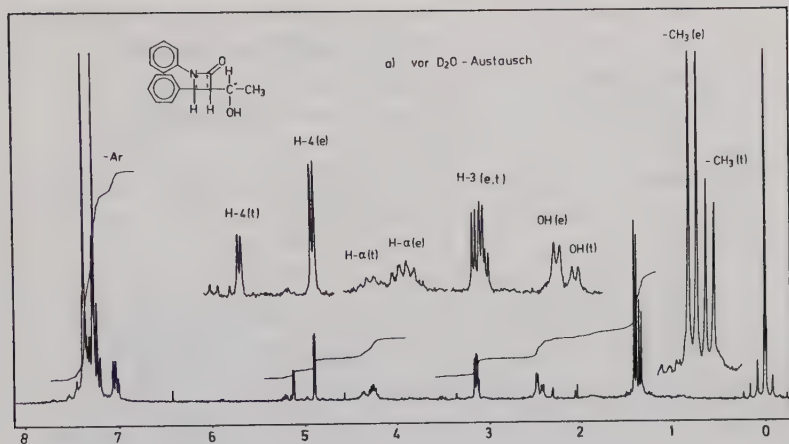


Abb. 17: ¹H-NMR-Spektrum von 24 in CDCl₃ (250 MHz)
a) vor D₂O-Austausch
b) nach D₂O-Austausch

Da in Verbindung 24 die Kopplungskonstanten in den beiden Diastereomeren für die Protonen am C-3 und C- α nahezu gleich sind (s.Tab.6), ist eine Unterscheidung durch die Kopplungskonstanten nicht möglich.

So soll hier eine Unterscheidung anhand der chemischen Verschiebung versucht werden.

Eine Unterscheidung dieser Art kann für die Protonen einer Methylgruppe und für die OH-Protonen getroffen werden ^{51c)}.

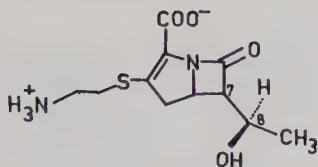
Es existieren verschiedene Beispiele ¹⁰³⁾, bei denen die Signale einer Methylgruppe in einer threo-Form zu höherem Feld verschoben sind, wenn sie in gauche-Anordnung zu einem Aromaten am benachbarten C-Atom stehen.

Geht man für die Interpretation von 24 von dieser Voraussetzung aus, müßte das Isomere II des Gemisches der threo-Form entsprechen, da die Signale dieser Methylprotonen bei höherem Feld erscheinen als die des entsprechenden anderen Isomeren.

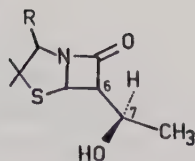
Die chemische Verschiebung der OH-Protonen acyclischer Alkohole hängt ebenfalls von der relativen Molekülkonfiguration ab ¹⁰⁴⁾: Die Signale von OH-Protonen einer threo-Form erscheinen meist bei höherem Feld, da die sterische Hinderung im Bereich um die OH-Gruppe in diesem Isomeren größer erscheint.

Betrachtet man das Spektrum von 24, so ist das OH-Signal des Isomeren II bei höherem Feld, sodaß auch durch dieses Kriterium die threo-Form für dieses Isomere angenommen werden kann.

Weitere Beweismöglichkeiten für die Konfigurationszuordnung zur threo- oder erythro-Form lassen sich durch Vergleich mit dem 1976 entdeckten ⁵⁾ und inzwischen synthetisch zugänglichen Thienamycin ¹⁰⁵⁾ erbringen, da es in α -Stellung zur β -Lactam-Carbonylgruppe ebenfalls eine Hydroxyethyl-Seitenkette besitzt.



Thienamycin



Penicillinderivat

Weiterhin bieten sich zum Vergleich die in letzter Zeit dargestellten Analogen von Penicillin- und Cephalosporinderivaten ^{106,107,108}) an.

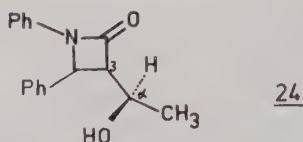
Die Strukturzuordnung am C-8 im Thienamycin konnte aus dem Epimerengemisch einer Zwischenstufe erbracht werden. Die Autoren ¹⁰⁵) ordnen demjenigen Isomeren eine S-Konfiguration zu, welches das Proton am C-7 bei tieferem Feld aufweist und die kleinere Kopplungskonstante $J_{7/8}$ zeigt. Umgekehrtes gilt für die R-Konfiguration. Zum gleichen Ergebnis gelangen die Autoren bei den entsprechenden Penicillin- und Cephalosporinderivaten ¹⁰⁶).

Auch sie können zeigen, daß das Proton am C-6 bei der S-konfigurierten Verbindung bei tieferem Feld erscheint und im Vergleich zur R-Konfiguration die kleinere Kopplungskonstante zeigt.

Unterschiedlich hingegen sind die Angaben über die chemische Verschiebung der Protonen am C-8 (C-7) und für die Methylprotonen. So erscheint zur Strukturzuordnung die Größe der Kopplungskonstanten $J_{7/8}$ bzw. $J_{6/7}$ das wichtigste Kriterium zu sein.

Vergleicht man die Angaben der eben beschriebenen Verbindungen mit denen der Verbindung 24, so ist für die S-Konfiguration (II) auch hier die kleinere Kopplungskonstante $J_{3/\alpha}$ zu erkennen. Das Isomere (II) kann somit der threo-Form zugeordnet werden, das Isomere (I) der erythro-Form.

Verbindung 24 sollte somit ein Gemisch aus 33 % threo- und 66 % erythro-Isomeren darstellen.



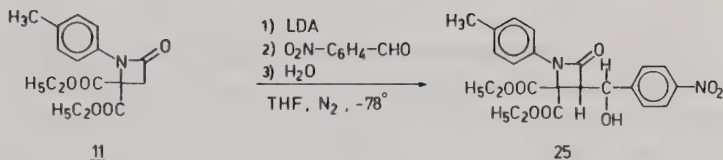
Dieses Ergebnis stimmt somit auch mit der Strukturzuordnung der Verbindungen 15 überein, bei denen ebenfalls die kleinere Kopplungskonstante für die threo-Form interpretiert wurde.

5. Umsetzungen des β -Lactams 11 mit Carbonylverbindungen

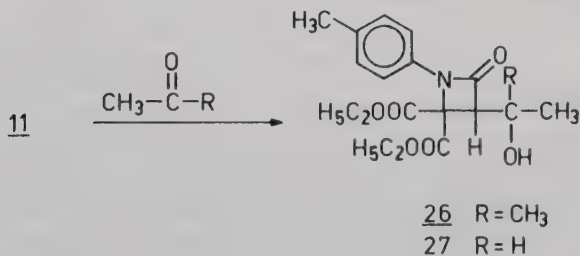
Da die Reaktionsfähigkeit des β -Lactams 11 an der Methylengruppe durch die beiden Estergruppen am C-4 im Vergleich zu 10 erhöht sein sollte, müßte 11 besonders leicht mit Aldehyden umzusetzen sein.

Versuche, 11 mit Benzaldehyd in Eisessig in Gegenwart von Acetanhydrid/Natriumacetat ⁶¹⁾ umzusetzen, verliefen ergebnislos, ebenfalls Umsetzungen mit Natriumhydrid als Base ^{69,70)}. Auch mit LDA ³³⁾ war zunächst keine Reaktion eingetreten. Erst der Einsatz substituierter Aldehyde erbrachte nach verschiedenen Versuchen eine Umsetzung in der gewünschten Weise.

So erhielt ich zunächst das Umsetzungsprodukt mit p-Nitrobenzaldehyd 25, analog der Vorschrift zur Darstellung von 15.



Um diese Umsetzungsprodukte, besonders in stereochemischer Hinsicht, mit analogen Verbindungen von 10 zu vergleichen, wurde 11 in der üblichen Weise sowohl mit Aceton als auch mit Acetaldehyd umgesetzt. Es entstanden folgende Produkte:



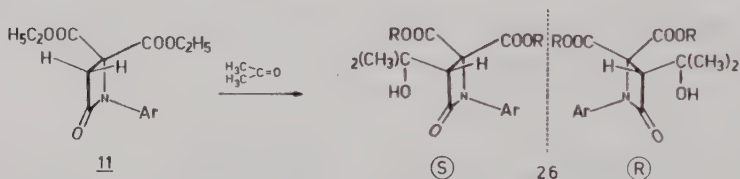
Die IR-Spektren aller 3 Verbindungen zeigen bei 3430 cm^{-1} eine breite OH-Streckschwingung als Zeichen dafür, daß sich auch hier die Aldolprodukte gebildet haben.

Die β -Lactambande von 25 befindet sich bei 1755 cm^{-1} , die Estercarbonylschwingung bei 1740 cm^{-1} ⁴¹⁾. Bei den Verbindungen 26 und 27 erscheinen diese Banden bei 1750 cm^{-1} bzw. bei 1730 cm^{-1} . Verbindung 25 zeigt zusätzlich die typischen NO_2 -Banden (s.S.55).

Die ^1H -NMR-Spektren sind sehr unübersichtlich und schlecht aufgelöst, sodaß eine eindeutige Interpretation nicht möglich ist.

Trotzdem sollen Überlegungen über die Stereochemie der 3 Verbindungen angeschlossen werden.

11 besitzt eine vertikale Symmetrieebene σ_v und kann daher in 2 spiegelbildliche Hälften zerlegt werden. Die beiden Protonen am C-3 sind demnach enantiotop und haben gleiche physikalische Eigenschaften, sodaß sie im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum äquivalent sind (s. Abb. 5, S. 18). Setzt man 11 nun mit Aceton um, so entsteht am C-3 ein Asymmetriezentrum; es sind daher 2 Isomere möglich. Sie sind enantiomer zueinander und im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum nicht unterscheidbar.



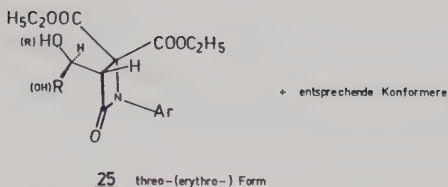
Schema 2:

Wird 11 mit aromatischen Aldehyden oder Acetaldehyd umgesetzt, entstehen 2 Asymmetriezentren, entsprechend 2 Diastereomerenpaaren. Hier tritt ebenfalls das Problem der Unterscheidung zwischen einer threo- und erythro-Form auf.

Wegen der Symmetrie der Ausgangsverbindung (s. Schema 2) ist nur eine Unterscheidung am C- α möglich.

Diese Unterscheidung zwischen den beiden Diastereomeren sollte wiederum über die Kopplungskonstanten der beiden Protonen am C-3 und C- α möglich sein.

Folgt man nun den Ausführungen über Verbindung 15 (s. S. 58ff.), so müßte die bei 25 auftretende Kopplungskonstante von $J_{3/\alpha} = 3 \text{ Hz}$ einer threo-Anordnung entsprechen.



6. Dehydratisierungsreaktionen zur Darstellung der Arylidenverbindungen 16

Um zu den gesuchten Aryliden- β -Lactamen zu gelangen, die neben ihrer Charakterisierung zu weiteren Reaktionen eingesetzt werden sollten, war es erforderlich, geeignete Dehydratisierungsmöglichkeiten für 15 zu finden.

Obwohl Aldolreaktionen oder vergleichbare Umsetzungen besonders bei Phenylsubstitution unter Wasserabspaltung verlaufen und sich die energetisch günstigeren α, β -ungesättigten Verbindungen bilden, war dies bei den Umsetzungen von 10 mit Aldehyden nicht der Fall.

Zur Dehydratisierung stehen verschiedene Methoden zur Verfügung. Die am häufigsten angewendete Methode ist die sauerkatalysierte Wasserabspaltung. Für sekundäre Alkohole sind mittelstarke Säuren, wie Phosphorsäure oder Essigsäure, und hohe Temperaturen erforderlich.

Andere Methoden verlaufen über die Eliminierung von Halogeniden oder Sulfonsäureestern, da sie bessere Abgangsgruppen darstellen als OH^- . Diese Reaktionen verlaufen stets in Gegenwart von Basen.

Die entstehenden Endprodukte können möglicherweise Aufschluß über den sterischen Verlauf der Reaktion geben

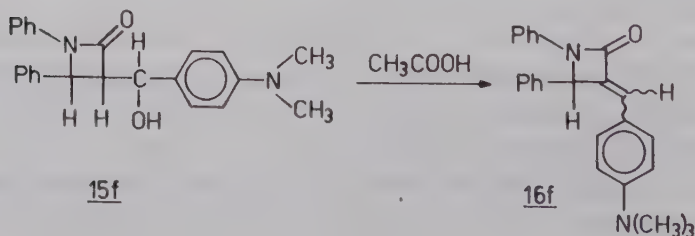
und dadurch eine Bestätigung für die Zuordnung der Verbindungen 15 liefern (s.S.99). Denn je nach sterischer Anordnung des Ausgangsproduktes und Art des Übergangszustandes können unterschiedliche Konfigurationen an der C=C-Doppelbindung entstehen.

6.1. Dehydratisierungsversuche durch Säurekatalyse

Eine einfache und geeignete Methode erschien mir die von verschiedenen Autoren ^{94,95)} beschriebene Dehydratisierung mit Eisessig.

Dabei wird die entsprechende Menge der Hydroxylverbindung in Eisessig ca. 5-10 Minuten am Rückfluß erhitzt. Beim Erkalten kristallisiert sofort das Endprodukt aus.

Auf diese Weise wurden alle von mir synthetisierten Hydroxylverbindungen 15 (s.S.57) in Eisessig unter Rückfluß erhitzt. Dabei konnte in den meisten Fällen lediglich die Ausgangssubstanz quantitativ zurückerhalten werden. Eine Ausnahme bildete 15f: Hier konnte schon während des Erhitzens mit Eisessig eine allmähliche Gelbfärbung der Lösung beobachtet werden, die nach 5 Minuten in rot überging. Nach beendeter Reaktion fiel beim Erkalten in 70%iger Ausbeute eine gelbe kristalline Substanz aus, die sich aus Aceton umkristallisieren ließ und mit 212-213°C einen sehr hohen Schmelzpunkt aufweist.



Die erfolgreiche Umsetzung ist im IR-Spektrum (s. Abb. 18) zu erkennen: Auffällig ist das Fehlen der OH-Streckschwingung, außerdem deutet eine zusätzliche Absorption bei 1680 cm^{-1} auf das Vorhandensein einer Doppelbindung hin. Sie ist trotz einer Dreifachsubstitution relativ stark ausgeprägt ^{96a}). Die β -Lactambande befindet sich bei 1715 cm^{-1} .

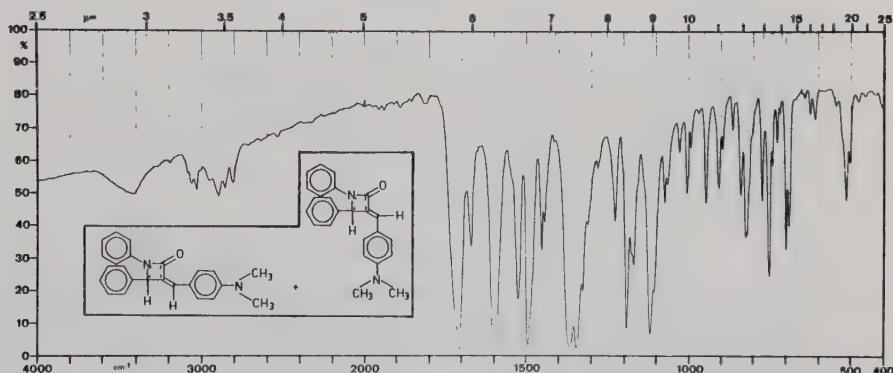
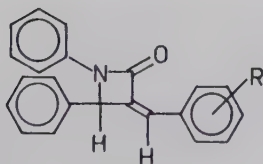
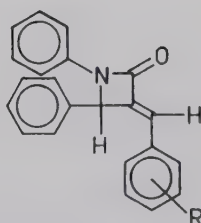


Abb. 18: IR-Spektrum von 16f in KBr

Interpretation des ^1H -NMR-Spektrums und Betrachtungen zur Stereochemie von 16f



(Z)



(E)

Arylidenverbindungen wie 16f können in zwei verschiedenen geometrischen Isomeren auftreten und zwar in der E- und der Z-Konfiguration (s.S.81).

Die beiden allylständigen Protonen am C-4 und C- α besitzen in der jeweiligen Form eine unterschiedliche chemische Umgebung und müssen daher im ^1H -NMR-Spektrum durch unterschiedliche chemische Verschiebung gekennzeichnet sein.

Berechnet man nach der von C.Pascual, J.Meier und W.Simon¹⁰⁹⁾ entwickelten und verbesserten^{110,111)} Methode die additiven Substituentenkonstanten^{96b)} für die chemische Verschiebung von Protonen an einer Doppelbindung, so ergeben sich nach der Formel

$$\delta_{\text{C=C-H}} = 5,25 + Z_{\text{gem}} + Z_{\text{cis}} + Z_{\text{trans}}$$

für das exocyclische Proton in 16f folgende Werte:

$$\text{Z-Konfiguration: } \delta = 5,25 + 1,38 - 0,29 + 0,46 = 6,8$$

$$\text{E-Konfiguration: } \delta = 5,25 + 1,38 + 0,98 - 0,32 = 7,29$$

Aus der Berechnung geht hervor, daß das an der exocyclischen Doppelbindung befindliche Proton des E-Isomeren zu tieferem Feld verschoben ist. Dies läßt sich damit erklären, daß im Gegensatz zur Z-Form das Proton in der E-Form in den Anisotropiekegel der benachbarten Carbonylgruppe fällt^{102b)}.

Das ^1H -NMR-Spektrum von 16f (s.Abb.19) zeigt deutlich das Vorliegen beider Isomere nebeneinander. Man erkennt neben den Signalen für die aromatischen Protonen, die durch die p-Substitution breit aufgespalten sind, 4 getrennte Signale für die beiden Allylsysteme und 2 Signale für die N-Methylgruppen.

Das Proton am C-4 erscheint bei dem einen Isomeren bei 5,3 ppm, das dazugehörige Proton an der Doppelbindung liegt bei 6,17 ppm; die beiden entsprechenden Signale des anderen Isomeren liegen bei 5,62 und 7,1 ppm.

Obwohl die berechneten Werte etwas von den gefundenen Werten abweichen, kann ersteres dem Z-Isomeren und die weiter tieffeldverschobenen Signale dem E-Isomeren zugeordnet werden.

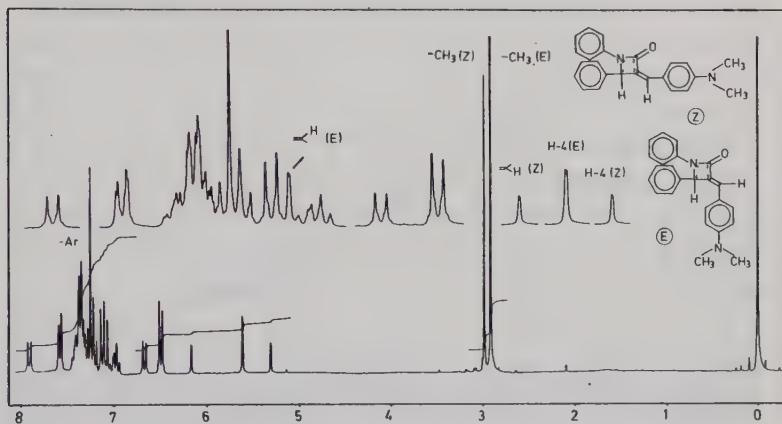


Abb.19: ^1H -NMR-Spektrum von **16f** (E/Z) in CDCl_3 (250 MHz)

Die Signale für die allylständigen Protonen zeigen in beiden Formen eine Allylkopplung ^{102b}).

Die Kopplungskonstanten sind erwartet niedrig und liegen bei ca. 1 Hz. Die Signale zeigen daher keine deutliche Aufspaltung, sondern sind nur schwach angespalten. Man erkennt aber, daß die transoide (E) Form (s. Abb. 19 und 20) eine größere Kopplungskonstante zeigt als die cisoido (Z) Form.

Das Isomerenverhältnis in **16f** ist aus der Integration des Spektrums zu entnehmen. Weitere Umsetzungen zu **16f** zeigten, daß in den meisten Fällen die E-Form überwiegt, jedoch das Verhältnis E/Z in engen Grenzen variabel ist.

Aus der Integration läßt sich auch die Zuordnung der Signale für die N-Methylgruppen zur E- und Z-Form treffen.

Durch fraktionierendes Umkristallisieren aus Methanol/
Aceton gelang es, beide Isomere getrennt zu isolieren
und auf Grund ihrer ^1H -NMR-Daten den beiden Isomeren zu-
zuordnen (s. Abb. 20).

Sie bestätigen die aus dem Gemisch getroffene Zuordnung.

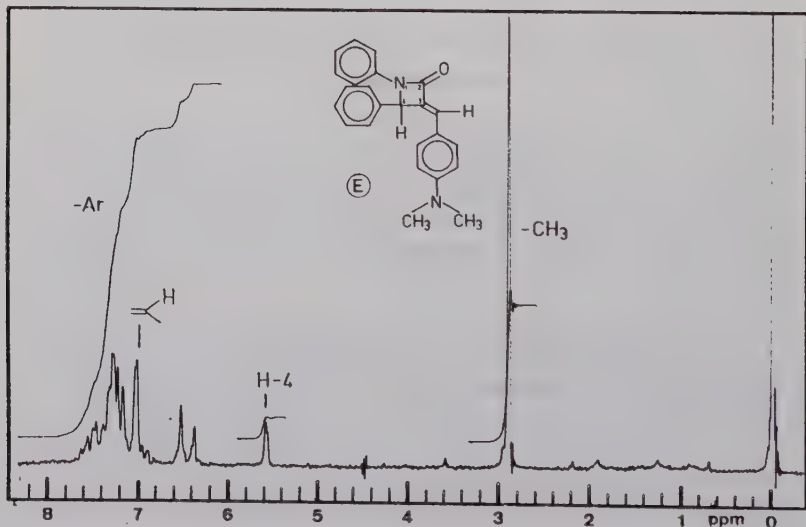
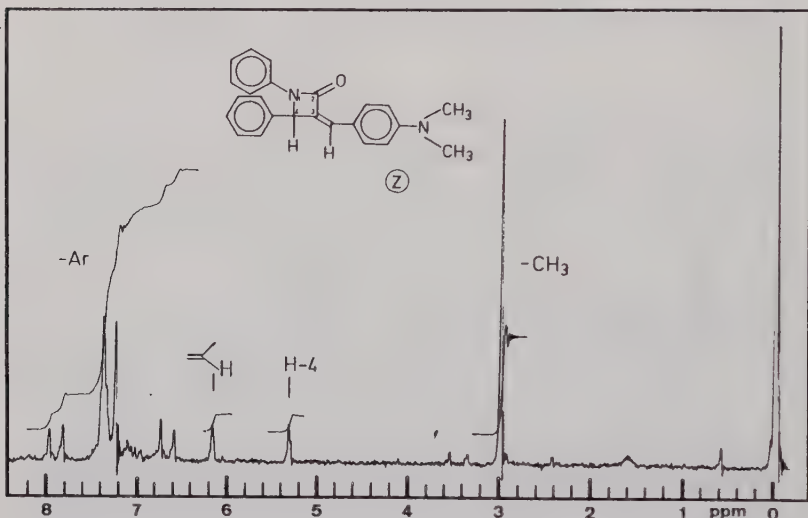


Abb. 20: ^1H -NMR-Spektrum von **16f(Z)** und **16f(E)** in CDCl_3

Die getrennten Isomere zeigen neben einem deutlich unterschiedlichen Schmelzpunkt auch Unterschiede in charakteristischen IR-Banden. Die Absorption für die C=C-Doppelbindung ist nur in der E-Form deutlich sichtbar. Eine ausführliche Interpretation folgt auf S. 103.

Das Ergebnis dieser Umsetzung läßt Rückschlüsse auf den Reaktionsmechanismus zu: Vermutlich handelt es sich um eine ionisch ablaufende Reaktion, wobei durch Protonierung durch die Säure und folgender Wasserabspaltung ein planar gebautes Carbeniumion entsteht, sodaß beide Diastereomere gleichberechtigt entstehen können.

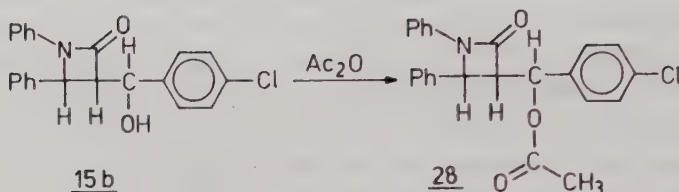
Anhand von Betrachtungen am Dreiding-Modell scheint aus sterischen Gründen keine der beiden Formen bevorzugt zu sein.

Die Dehydratisierungsversuche mit Eisessig verliefen, wie bereits erwähnt, im allgemeinen negativ. Da hier offensichtlich die Säurestärke nicht ausreichte, sollte durch Zusatz von Schwefelsäure oder Acetanhydrid ⁸⁸⁾ die Dehydratisierung möglich sein und am Beispiel von 15b (R = 4-Cl) durchgeführt werden.

Ein Zusatz von 20 % Schwefelsäure führte bei Raumtemperatur ebenfalls nicht zur Dehydratisierung, kurzzeitiges Erhitzen hingegen führte zu einer vollständigen Zerstörung von 15b.

Bei Verwendung von Essigsäure/Acetanhydrid 10:1 ⁸⁸⁾ als Dehydratisierungsreagens fiel nach einstündigem Erhitzen unter Rückfluß eine farblose kristalline Substanz an.

Aus der Elementaranalyse, dem IR- und ¹H-NMR-Spektrum ließ sich diese Verbindung als Acetylprodukt 28 identifizieren. Es hatte also keine Dehydratisierung stattgefunden, vielmehr eine Acetylierung der OH-Gruppe.



Im IR-Spektrum ist neben dem Fehlen der OH-Streckschwingung eine zusätzliche Bande bei 1760 cm^{-1} zu beobachten, die einer Estercarbonylschwingung zugeordnet werden kann.

Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 28 zeigt erwartungsgemäß Analogien zu dem Spektrum der Ausgangsverbindung 15b (vgl. Tab.5, S.57): Das Signal für das Proton am C-4 befindet sich bei 5,03 ppm als Dublett und zeigt die typische Kopplungskonstante von $J_{3/4} = 2,5\text{ Hz}$. Durch die Acetylgruppe tieffeldverschoben erscheint bei 6,35 ppm ebenfalls als Dublett das Signal des Protons am C- α mit einer Kopplungskonstanten von $J_{3/\alpha} = 7\text{ Hz}$. Ein Dublett eines Dubletts bei 3,6 ppm zeigt das Signal des Protons am C-3; es vereinigt wieder beide Kopplungskonstanten. Das Methylsignal tritt als scharfes Singulett bei 2,13 ppm auf.

Die Vergrößerung der Kopplungskonstanten $J_{3/4}$ gegenüber der Ausgangsverbindung 15b von 4 Hz auf 7 Hz spricht für eine Inversion am C- α , obwohl bei dieser Reaktion die Konfiguration erhalten bleiben sollte. Verbindung 28 dürfte folglich erythro-Anordnung aufweisen.

Versuche, die Arylidenverbindungen durch Dehydratisierung an einer sauren Aluminiumoxid-Säule zu erhalten, schlugen fehl ⁸⁹⁾.

Vergeblich blieben auch Versuche mit Molekularsieb oder Ionenaustauschern vom Lewatit[®]-Typ ¹¹²⁾, wobei Kationenaustauschharze zur Wasserentfernung dienen. Weder durch Kochen in Lösungsmitteln wie Benzol, Toluol oder Xylol,

noch in polaren Lösungsmitteln wie THF oder Dioxan konnte eine Umsetzung erreicht werden.

6.2. Dehydratisierungsreaktionen über verschiedene Abgangsgruppen

6.2.1. Eliminierung über Halogenide

Da Hydroxylgruppen infolge ihrer Basizität und Nukleophilie schlechte Abgangsgruppen sind, kann man die Eliminierung durch Austausch gegen bessere Abgangsgruppen erleichtern.

Dazu gehören Halogenide und Tosylate.

Verwendet man also zur Wasserabspaltung Reagentien wie Thionylchlorid/Pyridin ^{91,92)} oder Phosphoroxychlorid/Pyridin ¹¹³⁾, so ist eine erfolgreiche Umsetzung denkbar.

Dieser Reaktionstyp wurde zunächst an 3 ausgewählten Hydroxylverbindungen 15a, 15b und 15c ausprobiert.

Die Reaktionen mit 15c ($R = 4\text{-NO}_2$) verliefen alle ergebnislos. Trotz verschiedener Reaktionsbedingungen wurde in den meisten Fällen ein dickflüssiges, nicht kristallisierbares Produkt erhalten, das sich spektroskopisch als Mischung aus Ausgangsprodukt 15c und Zersetzungsprodukten identifizieren ließ.

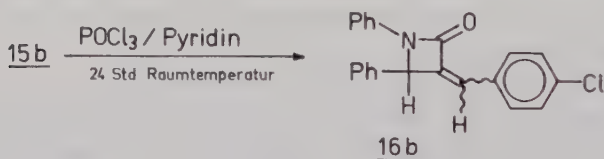
Nicht viel erfolgreicher verliefen die Reaktionen mit 15a ($R = H$). Lediglich aus dem ¹H-NMR-Spektrum des Rohproduktes einer Umsetzung mit Phosphoroxychlorid/Pyridin ¹¹³⁾ konnte die Arylidenverbindung 16a anhand der beiden Signale für die Protonen am C-4 und C- α erkannt werden. Eine Isolierung gelang nicht.

Interessanter verliefen die Reaktionen mit 15b ($R = 4\text{-Cl}$).

Bei der Umsetzung von 15b mit Phosphoroxychlorid/Pyridin ¹¹³⁾ ließ sich nach einer Reaktionszeit von 24 Stunden bei Raumtemperatur in geringen Mengen ein festes Reaktionsprodukt isolieren.

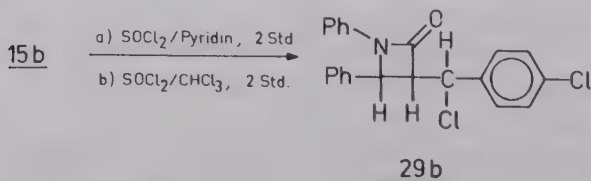
Im IR-Spektrum der Substanz deutet das Fehlen der OH-Streckschwingung auf eine erfolgreiche Umsetzung hin.

Aus je einem Signal bei 5,4 und 6,2 ppm im ¹H-NMR-Spektrum ist zu entnehmen, daß sich das Arylidenprodukt 16b gebildet hatte. Die Reaktion erwies sich nicht als reproduzierbar und wurde auch in Anbetracht der geringen Ausbeute nicht weiter verfolgt.



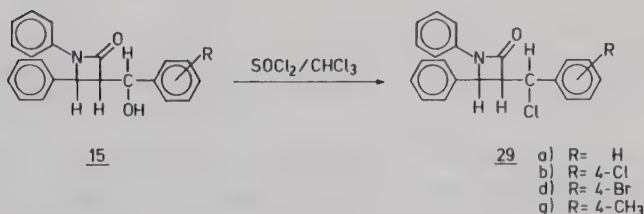
Arbeitete ich nach einer anderen Methode ⁹²⁾ unter Verwendung von Thionylchlorid/Chloroform als Dehydratisierungsreagens, so gelangte ich zu einem anderen Reaktionsprodukt.

Es konnte durch IR- und ¹H-NMR-Spektroskopie als Halogenverbindung 29b identifiziert werden (näheres s.S. 89ff.). Ein zu 29b identisches Produkt konnte in geringen Mengen bei der Umsetzung von 15b mit Thionylchlorid/Pyridin ⁹²⁾ nach 2 Stunden Reaktionszeit erhalten werden.



Das Zwischenprodukt 29b gab den Anlaß, weitere in der Seitenkette halogenierte β -Lactame zu synthetisieren, da sie meines Wissens noch nicht bekannt sind. Außerdem sollten sie zum Austausch gegen andere Nukleophile (z.B. Amine) oder zur Dehydrohalogenierung zu den Arylidenverbindungen 16 geeignet sein.

Nach der oben beschriebenen Methode unter Einsatz von Thionylchlorid/Chloroform ⁹²⁾ konnten neben 29b 3 weitere Halogenverbindungen synthetisiert werden. Nähere Angaben sind Tab.7 zu entnehmen.



Erfolglos blieben die Versuche mit 15k (R = 2-Cl), 15c (R = 4-NO₂), 15h (R = 2-NO₂) und 15f (R = 4-N(CH₃)₂). Auch längere Reaktionszeiten bei Raumtemperatur oder mehrstündiges Kochen unter Rückfluß führten lediglich zur Ausgangssubstanz 15 zurück.

Der Versuch, das Acetaldehydaddukt 24 auf diese Weise zu halogenieren, erwies sich als erfolglos. Mehrstündiges Erhitzen unter Rückfluß veränderte die Substanz nicht.

Die Halogenverbindungen 29 stellen farblose, gut kristallisierende Verbindungen dar, die schon als Rohprodukte sehr rein anfallen.

Die IR-Spektren sind wenig aufschlußreich, sie zeigen alle eine β -Lactambande bei 1745-1750 cm⁻¹.

Die ^1H -NMR-Spektren (s. Abb. 21) zeigen auch hier das gleiche Aufspaltungsmuster wie die Verbindungen 15 und 28. Sie weisen auf einheitliche Verbindungen hin und nicht auf Diastereomere ngemische. Die genauen Daten sind Tab. 7 zu entnehmen (s. auch Abb. 21).

Verb. <u>29</u> R =		Reakt. bedin- gungen	Aus- beute	Schmp. °C (LM)	^1H -NMR-Daten (CDCl_3) δ [ppm], J [Hz]		
					HC- β	HC- γ	HC- α
a	H	2 h RT	72%	124-125° (MeOH)	d; 5,16 $J_{3/4}=2,5$	dd; 3,68 $J_{3/4}=2,5$ $J_{3/\alpha}=7$	d; 5,43 $J_{3/\alpha}=7$
b	4-Cl	4 h RT	85%	138-140° (EtOH)	d; 5,13 $J_{3/3}=2,5$	dd; 3,66 $J_{3/4}=2,5$ $J_{3/\alpha}=8$	d; 5,36 $J_{3/\alpha}=8$
d	4-Br	48h RT	60%	163-165° (MeOH/ Aceton)	d; 5,08 $J_{3/4}=2,5$	dd; 3,63 $J_{3/4}=2,5$ $J_{3/\alpha}=8$	d; 5,30 $J_{3/\alpha}=8$
e	4-CH ₃	24h RT	80%	143-144° (MeOH/ Aceton)	d; 5,11 $J_{3/4}=2,5$	dd; 3,7 $J_{3/4}=2,4$ $J_{3/\alpha}=7$	d; 5,38 $J_{3/\alpha}=7$

Tab. 7: Dargestellte Halogenverbindungen 29

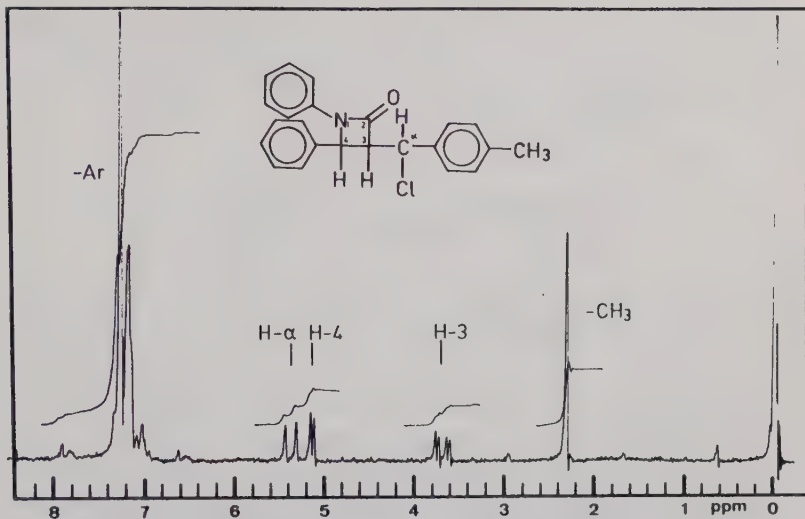
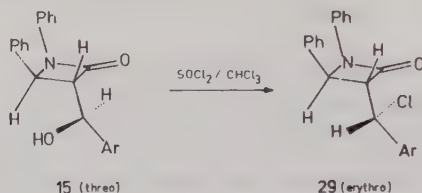


Abb. 21: ^1H -NMR-Spektrum von 29g in CDCl_3

Bei der Umwandlung von Hydroxylverbindungen in die entsprechenden Halogenverbindungen mittels Thionylchlorid bleibt im allgemeinen die Konfiguration am betreffenden C-Atom erhalten ($\text{S}_{\text{N}}1$ -Reaktion).

Reaktionen dieser Art sind aber stark vom Lösungsmittel abhängig und es kann auch Inversion eintreten ¹¹⁴). So zeigen Lösungsmittel, wie Pyridin, Dimethylformamid oder Chloroform in Gegenwart von Thionylchlorid Inversion, lösungsmittelfreie Umsetzungen hingegen Retention. Für die Umsetzungen zu 29 sollte folglich Inversion zu erwarten sein. Antwort auf diese Frage sollten die für 29 beobachteten Kopplungskonstanten $J(\text{C}-3/\text{C}-\alpha)$ geben. Bei Retention müßte die Kopplungskonstante identisch sein mit der der Ausgangsverbindung 15, bei Inversion müßte eine Vergrößerung der Kopplungskonstanten zu beobachten sein.

Die Verbindungen 29 zeigen eine Erhöhung der Kopplungskonstanten von 4 auf 7-8 Hz. Hieraus kann man schließen, daß Inversion zur erythro-Form stattgefunden hat (vgl. Verb.28, S.86).

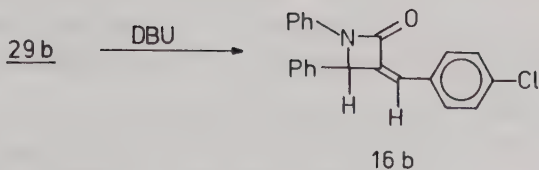


6.2.1.1. Dehydrohalogenierungs- und Substitutionsversuche mit 29

Mit den Halogenverbindungen 29 bestand nun die Möglichkeit, durch Dehydrohalogenierung zu den Arylidenverbindungen 16 zu gelangen.

Als Dehydrohalogenierungsreagens wurde DBU 75,115,116) (s.auch S.32) eingesetzt, da es sich besonders gut zur Abspaltung von Halogenwasserstoff aus sekundären Halogenverbindungen eignen soll 115,116). Diese Methode ließ sich nicht auf die Halogenverbindungen 29 übertragen. Nur in einem Fall konnte bei einem äquimolaren Ansatz von 29b mit DBU im ^1H -NMR-Spektrum des Rohprodukts Verbindung 16b anhand der beiden Signale für die Protonen am C-4 und an der Doppelbindung identifiziert werden.

Wegen der geringen Ausbeute erwies sich der Weg als wenig sinnvoll und wurde nicht weiter verfolgt.



Wie spätere Untersuchungen mit Vergleichsmaterial zeigten, handelt es sich bei der hier entstandenen Verbindung um die Z-Form (s.S.99ff.).

Zur Untersuchung der Eigenschaften und der Reaktivität der Halogenverbindungen 29 sollte die Austauschbarkeit der Halogenfunktion gegen Nukleophile überprüft werden. Solche Reaktionen führen z.B. bei Umsetzung mit primären oder sekundären Aminen zu den entsprechend substituierten Verbindungen ¹¹⁷⁾; es können aber in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen auch Eliminierungen stattfinden.

Diese Reaktionsmöglichkeit wurde am Beispiel von 29a und 29b durchgeführt.

Bei der Umsetzung von 29b mit überschüssigem Diethylamin in THF bildete sich nach einer Reaktionszeit von 24 Stunden bei Raumtemperatur oder bei 2-stündigem Erhitzen unter Rückfluß ein Niederschlag. Er konnte nach Abtrennung als Diethylamin·HCl identifiziert werden. Aus dem Filtrat verblieb nach dem Einengen im Vakuum ein Rückstand, der nach dem Umkristallisieren aus Aceton/Chloroform spektroskopisch untersucht wurde.

Das ¹H-NMR-Spektrum (s.Abb.22) zeigt neben den Signalen für die aromatischen Protonen lediglich 2 weitere leicht angespaltene Signale bei 5,69 und 7,12 ppm. Diese beiden Signale weisen darauf hin, daß hier keine Substitution, sondern Eliminierung zur Arylidenverbindung 16 stattgefunden hat. Dies konnte durch die Elementaranalyse der

Der Einsatz anderer Amine, wie n-Propylamin oder Piperidin führte auch nach kürzeren Reaktionszeiten immer unter Eliminierung zur Arylidenverbindung 16b unter gleichzeitiger Bildung des entsprechenden Amin-Hydrochlorids.

Auch eine wäßrige Lösung von Ethylamin führte bei der Umsetzung mit 29a zur entsprechenden Arylidenverbindung 16a. Auch sie zeigt E-Konfiguration.

6.2.2. Eliminierung über Sulfonsäureester

- Darstellung der 3-Aryliden-β-Lactame 16 -

6.2.2.1. Eliminierung über Toluolsulfonsäureester

Da das Tosylatanion noch weniger nucleophil ist als das Halogenidion, stellt es eine besonders gute Abgangsgruppe dar. Ein weiterer Vorteil liegt auch darin, daß bei Bildung des Tosylats nicht die C-O-Bindung, sondern die OH-Bindung des Alkohols getrennt wird. Dadurch sollte bei asymmetrischen C-Atomen die Konfiguration erhalten bleiben.

Die zur Darstellung von p-Toluolsulfonsäureestern in weitestem Umfang anwendbare Methode ist die Veresterung von Hydroxylverbindungen mit Tosylchlorid in Gegenwart tertiärer Basen, vor allem Pyridin ^{118,119}).



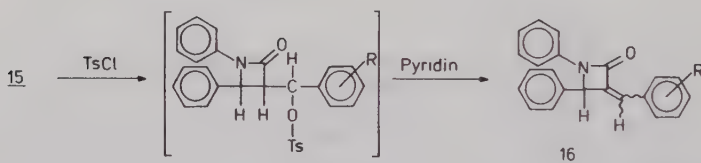
Dabei wird normalerweise bei niedrigen Temperaturen (0°-max. 20°C) unter Ausschluß von Feuchtigkeit gearbeitet ^{120,121}).

Zunächst wurden diese Umsetzungen mit 15a und 15b in Ge-

genwart von Pyridin ^{120,121)} oder Natriumhydroxid ¹²⁰⁾ als Basen versucht. Es wurde keine Umsetzung erreicht; die Ausgangssubstanzen 15 wurden zurückerhalten.

Da die Hydroxylverbindungen 15 offenbar zu reaktionsträge sind, wurde im folgenden bei höheren Temperaturen gearbeitet ¹²²⁾. Außerdem wird durch höhere Temperatur auch der anschließende Eliminierungsschritt begünstigt.

Erst die Reaktion mit einem doppelten Überschuß an Tosylchlorid und einer Reaktionszeit bis zu 18 Stunden unter Rückfluß, führte nach Aufarbeitung zu kristallinen Verbindungen.



Diese wurden umkristallisiert und spektroskopisch untersucht. Zusammen mit der Elementaranalyse ließ sich aus den IR- und ¹H-NMR-Spektren entnehmen, daß sich die entsprechenden Arylidenprodukte 16 gebildet hatten. (Näheres s.S. 98 ff.)

Auf diese Weise wurden alle Hydroxylverbindungen 15 mit Tosylchlorid zur Reaktion gebracht. Teilweise waren zahlreiche Versuche nötig, um die richtige Reaktionszeit zu finden. Die Reaktionen verliefen in den meisten Fällen positiv, lediglich 15a und 15g ließen sich nicht auf diese Weise umsetzen. Es wurden die Ausgangsverbindungen zurückerhalten (s.Tab.8, S. 98).

Auch bei kürzeren Reaktionszeiten konnte nie ein Tosylat isoliert werden; bei manchen Versuchen - bei ungenügender Reaktionsdauer - konnte im Rohprodukt durch das Auftreten

eines Methylsignals im ^1H -NMR-Spektrum intermediär gebildetes Tosylat angenommen werden.

Eine gewisse Sonderstellung nimmt Verbindung 15e ($\text{R} = \text{OH}$) ein. Hier hatte sich ebenfalls die entsprechende Arylidenverbindung 16e gebildet; zusätzlich aber hatte Tosylierung der OH-Gruppe am Aromaten stattgefunden (s.S.158).

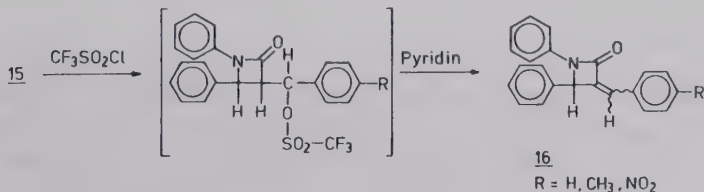
Dies konnte neben der Elementaranalyse einerseits durch das Auftreten eines Methylsignals im ^1H -NMR-Spektrum, andererseits durch die Absorptionsbanden der SO_2 -Gruppe im IR-Spektrum bestätigt werden.

6.2.2.2. Eliminierung über Trifluormethansulfonsäureester

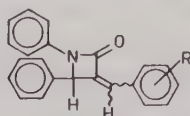
Trifluormethansulfonsäureester, sogenannte Triflate, stellen noch bessere Abgangsgruppen dar und sollten daher eine Dehydratisierung der Verbindungen 15a und 15g ermöglichen ^{123,124}).

Diese Reaktionen verlaufen im allgemeinen wie die analogen Reaktionen mit Tosylchlorid bei Temperaturen von $0-20^\circ\text{C}$ in Gegenwart von Pyridin.

Es wurden Versuche mit bereits erfolgreich zu 16c umgesetzter Verbindung 15c durchgeführt, sowie Versuche mit 15a und 15g. Reaktionen äquimolarer Mengen 15c mit Trifluormethansulfonsäurechlorid bei Raumtemperatur verliefen erfolglos. Erst mehrstündiges Erhitzen unter Rückfluß führte zur Reaktion in der gewünschten Weise (s. Tab.8, S.98).



Tab.8: Über die Wege A, B und C dargestellte Verbindungen 16



Nr. <u>16</u>	R =	Darst.	Ausb.	Schmp. °C (LM)	IR(KBr) cm ⁻¹	¹ H-NMR (CDCl ₃) ^{*)} δ , ppm			
						HC=4	II-C=C	o-H arom.	Anteil E-Form
a	H	Weg B 8 h Δ	30 %	334-335° (CH ₃ CN)	1715	5,4	6,28	m; 7,98 (2H)	-
b	4-Cl	Weg A 20 h	20 %	225-227° (CCl ₄)	1725	4,38	6,23	m; 7,92 (2H)	-
c	4-NO ₂	Weg A(B) 6(2) h Δ	50 %	166-168° (MeOH)	1720	5,42	6,31	-	10 %
d	4-Br	Weg A 5 h Δ	50 %	250-251° (Aceton)	1715	5,56	6,42	-	20 %
e	4-Ts	Weg A 8 h Δ	15 %	198-200° (MeOH)	1720	5,3	6,15	-	-
f	4-N(CH ₃) ₂	Weg C(A) 1 h Δ	70 %	212-213° (Aceton)	1715	5,3	6,17	-	5,62; HC=4 7,1; H-C=C 50 %
g	4-CH ₃	Weg B 7 h Δ	25 %	254-255° (Aceton)	1715	5,46	6,38	undeutl.	-
h	2-NO ₂	Weg A 18 h Δ	60 %	149-150° (MeOH)	1720	5,54	6,84	m; 8,45 (1H)	-
i	3-NO ₂	Weg A 8 h Δ	50 %	156-158° (MeOH)	1725	5,45	6,35	undeutl.	10 %
k	2-Cl	Weg A 18 h Δ	20 %	188-190 (MeOH)	1715	5,48	6,76	m; 8,68 (1H)	-

*) bei 16d und 16g Zusatz von CF₃COOH
bei 16h und 16k Zusatz von DMSO-d₆

Weg A) s.exp.Teil S.149

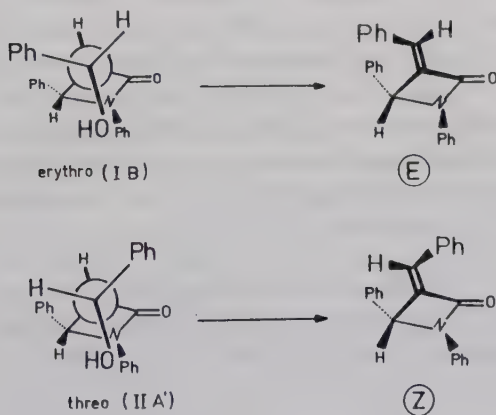
Weg B) s.exp.Teil S.149

Weg C) s.exp.Teil S.150

6.2.3. Betrachtungen zur Stereochemie der Aryliden- verbindungen 16 und Interpretation ihrer NMR- Spektren und IR-Spektren

Um die Konfiguration an der C=C-Doppelbindung der über Sulfonsäureester und Halogenverbindungen entstandenen Arylidenprodukte 16 zu bestimmen, sollen hier einige Überlegungen über den möglichen Reaktionsmechanismus und Art der Eliminierung vorangestellt werden.

Zur Erklärung muß man annehmen, daß die beiden möglichen Ausgangsverbindungen - die Diastereomere in der threo- und erythro-Form - in der gestaffelten Konformation vorliegen und die beiden abzuspaltenden Substituenten anti-periplanar angeordnet sind. Im Übergangszustand rücken die "seitlichen Substituenten" auf die Mittelebene zu, die spätere Ebene der Doppelbindung.



Da die *erythro*-Form 1 B nicht die bevorzugte Konformation darstellt (vgl. S. 64), sollten Eliminierungen zur *E*-Konfiguration weniger begünstigt sein.

So sollte aus der threo-Form das entsprechende Produkt mit Z-Konfiguration entstehen, aus der erythro-Form die E-Konfiguration. Es sind aber auch syn-Eliminierungen möglich, die allerdings hauptsächlich bei starren cyclischen Systemen und bei besonders leicht abspaltbaren Gruppen vorkommen, nicht bei Halogeniden und Tosylaten ^{99b}).

Da es sich bei den Hydroxylverbindungen 15 meist um threo-Isomere handelt (s.S.64), müßten die entstandenen Verbindungen 16 Z-Konfiguration zeigen und bei Diastereomengemischen nur zu ganz geringem Teil E-Anteile andeuten.

Die Halogenverbindungen 29 hingegen liegen in der erythro-Form vor; die hieraus entstehenden Arylidenverbindungen sollten daher E-Konfiguration aufweisen.

Eine gültige Aussage über die Anordnung an der C=C-Doppelbindung ist aus der Interpretation der ¹H-NMR-Spektren möglich. Betrachtet man die ¹H-NMR-Spektren der mittels Sulfonsäurechloriden dargestellten Verbindungen 16, so weisen sie fast alle auf einheitliche Verbindungen hin, da für das olefinische Proton nur 1 Signal sichtbar ist (s.Tab.8, S. 98 und Abb.23). Anhand der chemischen Verschiebung dieser Protonen kann man die Z-Konfiguration bestätigen, sofern man die Berechnungen (s.S. 82) für dieses Proton zugrunde legt und mit den beiden Formen der Verbindung 16f vergleicht.

Die aus den Spektren der p-substituierten Verbindungen (CDC1₃) ermittelten Werte für das olefinische Proton liegen alle zwischen 6,15 und 6,38 ppm (s.Tab.8); der Wert für das Z-Isomere von 16f liegt bei 6,17 ppm.

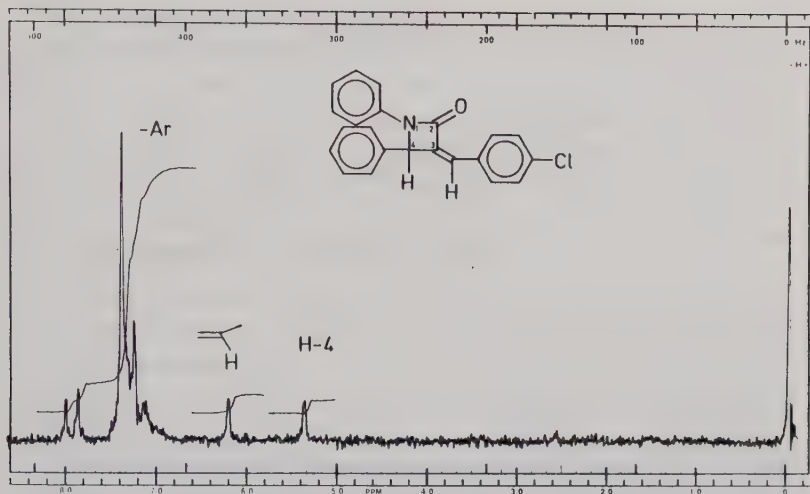


Abb.23: ^1H -NMR-Spektrum von 16b (Z) in CDCl_3

Zum weiteren Beweis für die Z-Konfiguration wurden die Signale der o-ständigen Protonen des an der Doppelbindung befindlichen Aromaten herangezogen. Bei entsprechenden Arylidenpyrazolonen ¹²⁵⁾ zeigen die o-ständigen Protonen einen Entschirmungseffekt durch die Anisotropie der nahen Carbonylgruppe. Sie erscheinen abgesetzt von den Aromatensignalen bei ca. 8,1-8,3 ppm.

Auch bei den meisten meiner Verbindungen 16 - sofern nicht spezifische Signale aromatischer Protonen, die durch p-Substitution verursacht sind, zu breit aufgespalten sind - ist dieses Phänomen zu beobachten (s. Tab.8 und Abb.24).

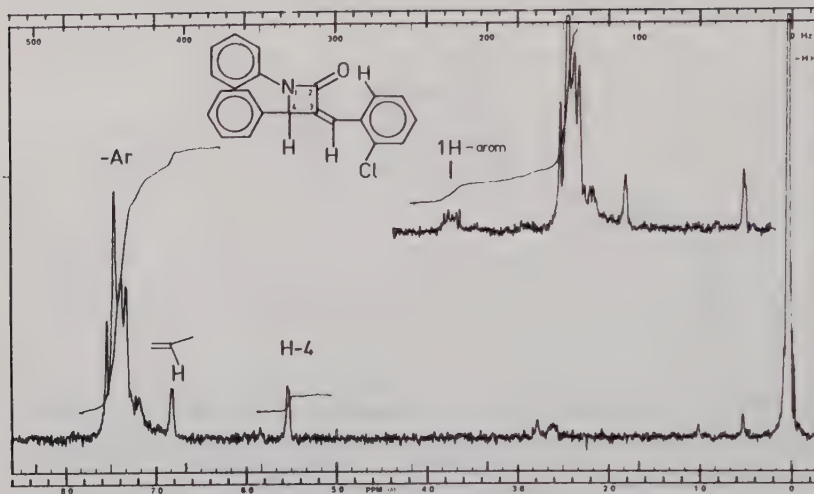


Abb.24: ^1H -NMR-Spektrum von **16k** in $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$

Weiterhin erkennt man in den ^1H -NMR-Spektren einen Substituenteneinfluß der Aromaten am exocyclischen Kohlenstoff auf die chemische Verschiebung des olefinischen Protons. Je elektronegativer und elektronenziehender der Substituent ist, desto mehr ist das Signal des olefinischen Protons tieffeldverschoben (s.Tab.8).

Dies macht sich besonders bei den o-substituierten Verbindungen bemerkbar. **16h** und **16k** zeigen einen noch stärkeren Entschirmungseffekt für das olefinische Proton, wie man deutlich an der chemischen Verschiebung sieht. Dieser läßt sich bereits aus der Berechnungsformel für olefinische Protonen ersehen, wobei für geminale o-substituierte Aromaten ein höherer Wert zugrunde gelegt wird.

So ergibt sich für eine Z-Konfiguration ein Rechenwert von 7,07 ppm; die gefundenen Werte liegen bei 6,76 und 6,84 ppm.

Eine Ausnahme bei den über die Sulfonsäureester hergestellten Verbindungen bildet 16f. Es entsteht - wie bei der Darstellung durch die sauer katalysierte Dehydratisierung mit Eisessig (s.S. 82) - über das Tosylat ebenfalls das Diastereomerenmisch aus E- und Z-Form. Dies kann eindeutig aus dem ^1H -NMR-Spektrum entnommen werden. Folgt man den Ausführungen von S. 99, hätte in diesem Falle nur die Z-Form entstehen müssen.

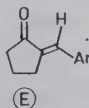
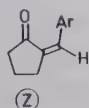
Betrachtet man im Vergleich dazu die ^1H -NMR-Spektren der über die Halogenverbindung 29 dargestellten Arylidenverbindungen 16 (s.S. 93) so zeigen sie ebenfalls nur 1 Signal für das Proton an der C=C-Doppelbindung. Anhand der chemischen Verschiebung dieses Protons können diese Verbindungen eindeutig der E-Konfiguration zugeordnet werden, wenn man mit den entsprechenden Spektren der Verbindung 16f und den Berechnungen vergleicht (s.S. 82 ff., sowie Abb.22 und Abb.23).

Gut sichtbar ist im Vergleich zu den Z-konfigurierten Verbindungen die vergrößerte Allylkopplungskonstante (s.Abb.22/23), wie sie bereits bei dem Diastereomerenmisch 16f beschrieben wurde.

IR-Spektren:

Anhand der IR-Spektren kann durch das Fehlen der OH-Streckschwingung die erfolgte Bildung der C=C-Doppelbindung bestätigt werden. Sowohl die C=C-Streckschwingung als auch die =CH-out of plane-Schwingung kann bei Dreifachsubstitution zur Unterscheidung zwischen E- und Z-Form herangezogen werden ^{51d}).

Als Beispiel sei 2-Benzylidencyclopentanone genannt:



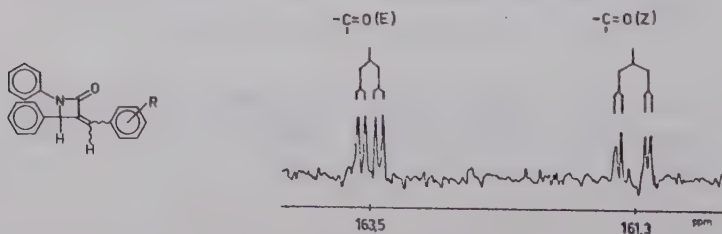
Bei diesen beiden Isomeren zeigt die Z-Form eine sehr schwache C=C-Streckschwingung, während die E-Form eine deutliche Bande zeigt, die in ihrer Intensität mit der Carbonylschwingung zu vergleichen ist.

Die Verbindungen 16, die über Sulfonsäureester dargestellt wurden, zeigen keine deutliche Absorption im Bereich um 1680 cm^{-1} , was die bereits durch ^1H -NMR-Spektroskopie zugeordnete Z-Form bestätigt.

Die über die Halogenverbindung 29 dargestellten Verbindungen 16a und 16b, sowie die isolierte E-Form von 16f, zeigen hingegen eine deutliche Absorption bei 1680 cm^{-1} .

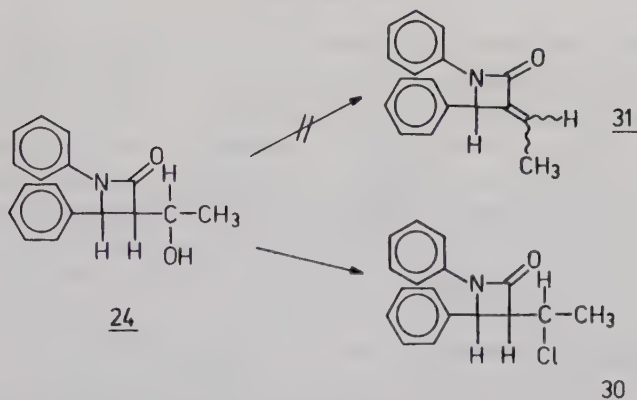
^{13}C -NMR-Spektren

Zusätzliche Informationen liefert die ^{13}C -NMR-Spektroskopie. Mit Hilfe der Kopplung des Carbonylkohlenstoffs zum Proton an der exocyclischen Doppelbindung können Rückschlüsse auf die Konfiguration an der C=C-Doppelbindung gezogen werden. Für die E-Konfiguration (das Proton an der Doppelbindung steht cis zur Carbonylgruppe) ist für den Carbonylkohlenstoff eine kleinere Kopplungskonstante zu erwarten als für die Z-Konfiguration ¹²⁶⁾. Die Abbildung zeigt einen Ausschnitt aus dem gekoppelten Spektrum des Isomerengemisches 16f(E/Z). Die Kopplungskonstanten für den Carbonylkohlenstoff betragen für die bei tieferem Feld erscheinende Form $J = 9,23\text{ Hz}$ entsprechend einer cis-Kopplung und für die andere Form $J = 14,85\text{ Hz}$ entsprechend einer trans-Kopplung. Die Zuordnung wird durch das Spektrum des E-Isomeren von 16f bestätigt, das ebenfalls die Kopplungskonstante von $J = 9,23\text{ Hz}$ zeigt. Die kleine Kopplung von 3 und 4 Hz ist der Kopplung mit dem Proton am C-4 zuzuordnen.



6.3, Dehydratisierungsversuche von 24

Das Acetaldehydaddukt 24 wurde als Diastereomerengemisch mit allen bisher beschriebenen Dehydratisierungsreagentien umgesetzt. Weder mit Eisessig, noch über eine Halogenverbindung oder ein Tosylat konnte eine Dehydratisierung zu 31 erreicht werden.



Der Versuch, die Dehydratisierung mit Hilfe von Trifluormethansulfonsäurechlorid durchzuführen, scheiterte ebenfalls; es konnte aber nach 7-stündigem Kochen unter Rückfluß eine andere kristalline Verbindung erhalten werden, die sich als halogenierte Verbindung 30 identifizieren ließ.

Im IR-Spektrum erkennt man das Fehlen der OH-Bande, die Elementaranalyse trifft ebenfalls auf die genannte Struktur zu.

Im ^1H -NMR-Spektrum (s. Abb. 25) erkennt man auch hier ein Diastereomerengemisch, diesmal im Verhältnis 6 : 1.

Die erwarteten Signale erscheinen alle doppelt und unterscheiden sich von 24 sowohl in ihrer chemischen Verschiebung als auch in den Kopplungskonstanten.

Aus Tabelle 9 geht hervor, daß das Hauptprodukt I die größere Kopplungskonstante für die Protonen am C-3 und C- α besitzt. Sie ist mit $J = 8,5$ Hz auch im Vergleich zu den in 24 beobachteten Kopplungskonstanten größer.

Das Hauptprodukt I besitzt folglich erythro-Form.

30	HC-4	HC-3	HC- α	CH ₃
I Haupt- produkt	d; 5,01 $J_{3/4} = 2,5$ Hz	dd; 3,32 $J_{3/4} = 2,5$ Hz $J_{3/\alpha} = 8,5$ Hz	m; 4,47	d; 1,73 $J = 6,5$ Hz
II Neben- produkt	d; 5,01 $J_{3/4} = 2,5$ Hz	dd; 3,47 $J_{3/4} = 2,5$ Hz $J_{3/\alpha} = 4,5$ Hz	m; 4,47	d; 1,74 $J = 6,5$ Hz

Tabelle 9: $^1\text{H-NMR}$ -Daten von 30 I + 30 II (CDCl_3)

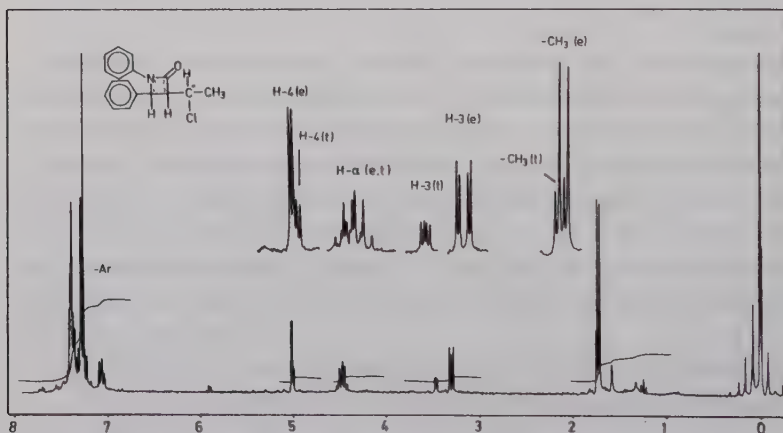


Abb. 25: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 30 in CDCl_3 (250 MHz)

7. Silylierungsreaktionen mit den β -Lactamen 10 und 11

Die Silylierung von β -Lactamen mit Trimethylchlorsilan über die entsprechende Lithiumverbindung führt ausschließlich zu C-Silylierung ³⁷⁾.

Diese Reaktionen liefern gute Ausbeuten und man gelangt auf diesem Wege durch Umsetzung mit Ketonen in 2 Schritten zur exocyclischen Doppelbindung ³⁷⁾ (s.S.6).

In Anlehnung an diese Vorschrift versuchte ich, die β -Lactame 10 und 11 zu silylieren und anschließend mit Aldehyden umzusetzen, um auch auf diesem Wege zu Aryliden- β -Lactamen zu gelangen. Im Hinblick auf die Stereochemie der entstehenden Verbindungen ist dann der Vergleich mit den bereits dargestellten Arylidenverbindungen 16 von Interesse.

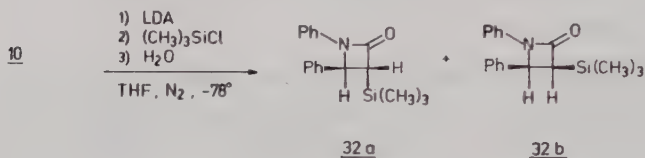
7.1. Silylierungsreaktionen mit dem β -Lactam 10

Die Darstellung der Trimethylsilylverbindung von 10 erfolgte in Anlehnung an die Vorschrift von S.Shibuya und Mitarb. ³⁷⁾. Der Versuch, die beschriebenen Reaktionsbedingungen auf das β -Lactam 10 zu übertragen, scheiterte zunächst. Es entstand auch nach Verlängerung der Reaktionszeit und auch beim Einsatz des 5-fachen Überschusses an Trimethylchlorsilan die "dimere" Verbindung 21 im Gemisch mit den Ausgangssubstanzen.

Erfolgreich verlief die Reaktion erst bei Verwendung des doppelten Überschusses an Lithiumdiisopropylamid und Trimethylchlorsilan, sowie einer Verlängerung der Reaktionszeit (vgl.auch Synthese v.15).

Die Ausbeute dieser Reaktion konnte bis auf 90 % gesteigert werden, wenn man die Menge an Trimethylchlorsilan verfünffachte.

Im allgemeinen erhält man ein Gemisch aus den cis- und trans-Isomeren 32a und 32b. Bei Erhöhung der Reaktionszeit entsteht mehr trans-Anteil.



In Abhängigkeit von der Größe des Ansatzes und von der Reaktionszeit gelang es, die beiden Isomeren getrennt zu erhalten: Bei einem 0,01 molaren Ansatz mit doppeltem Überschuß an übrigen Reagentien erhielt ich bei einer Reaktionszeit von 1 Stunde ausschließlich die trans-Silylverbindung 32a. Bei einem doppelten Ansatz und gleicher Reaktionszeit entstand die entsprechende cis-Silylverbindung 32b.

Die beiden Epimere stellen farblose kristalline Verbindungen dar, die sich aus Methanol umkristallisieren lassen und sich deutlich in ihren Schmelzpunkten unterscheiden.

Auch die $^1\text{H-NMR}$ -Daten (s. Abb. 26) sind sowohl für die beiden Protonen am β -Lactamring als auch für die Protonen der Trimethylsilylgruppe in den beiden Epimeren unterschiedlich.

Bei der trans-Anordnung in 32a erscheinen 2 Dubletts bei 4,74 und 2,74 ppm mit der typischen Kopplungskonstanten von $J = 2,5 \text{ Hz}$.

Die cis-Verbindung 32b zeigt die beiden Dubletts bei 5,14 und 3,26 ppm, wobei die Kopplungskonstante mit $J_{3/4\text{cis}} = 6 \text{ Hz}$ bedeutend größer ist.

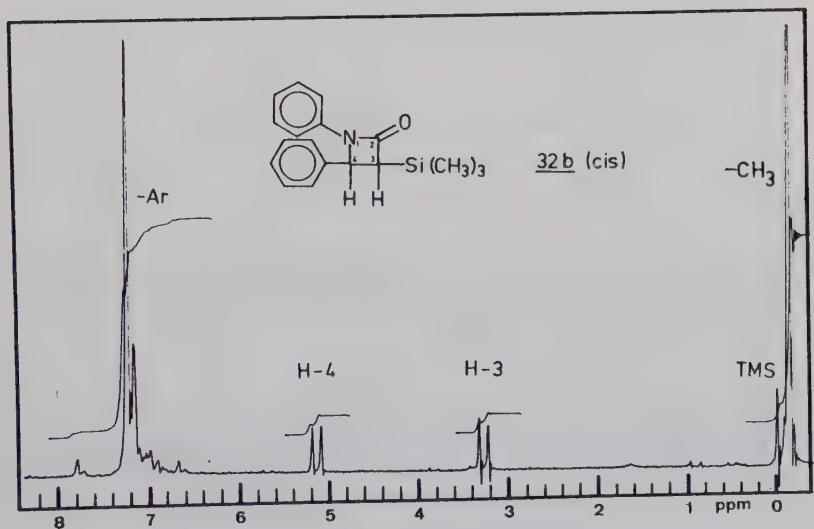
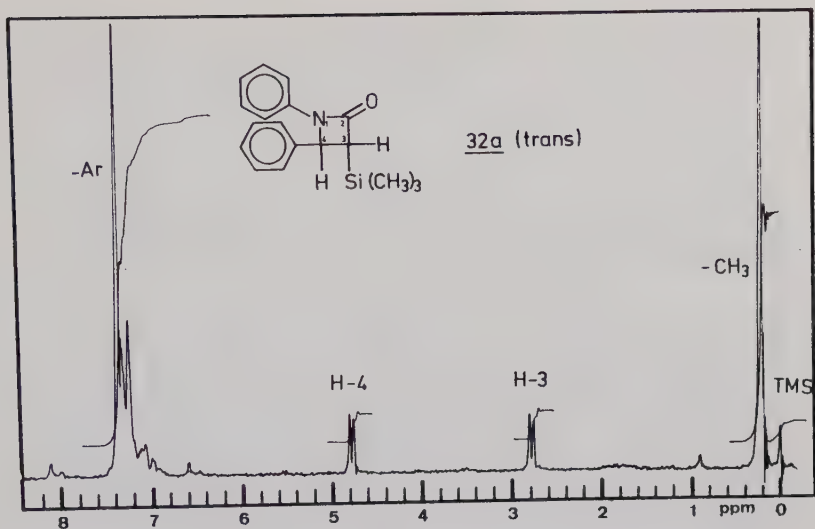


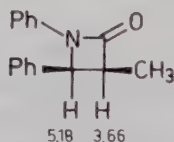
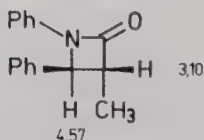
Abb. 26: ^1H -NMR-Spektren von 32a und 32b in CDCl_3

Die Protonen der Trimethylsilylgruppe liegen erwartungsgemäß in der Nähe des TMS-Signals. 32a zeigt hierfür ein scharfes Singulett bei 0,22 ppm, die entsprechenden Protonen von 32b befinden sich rechts von TMS bei -0,14 ppm.

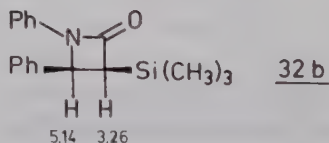
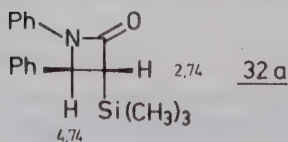
Auffällig ist neben der unterschiedlichen Kopplungskonstanten vor allem der signifikante Unterschied in der chemischen Verschiebung aller Protonen in 32a und 32b.

Zur Erklärung für diesen Unterschied dient der Einfluß des Phenylsubstituenten am C-4 ^{51e}):

Er bewirkt, daß die cis zum Phenylring ständigen Protonen immer bei höherem Feld erscheinen, während die dazu trans-ständigen Protonen bei tieferem Feld in Resonanz treten. Als Beispiel für dieses Phänomen sei 3-Methyl-1,4-diphenyl-2-azetanon genannt ¹²⁷), wo der eben beschriebene Effekt sichtbar wird.



Bei den Verbindungen 32a und 32b läßt sich der gleiche Effekt zeigen und bestätigt die Richtigkeit der Zuordnung zur cis- und trans-Form.



Die IR-Spektren sind weitgehend identisch, sie unterscheiden sich lediglich im Fingerprintbereich zwischen 1050 und 1200 cm⁻¹.

7.1.1. Umsetzungen der Trimethylsilylverbindung 32 mit Carbonylverbindungen

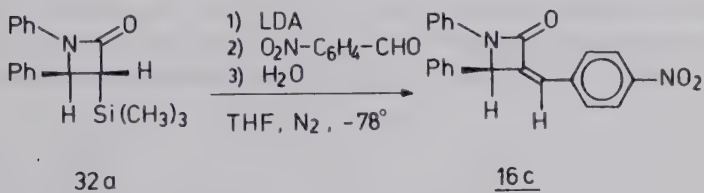
Für die Umsetzungen von 32 mit Carbonylverbindungen, richtete ich mich wiederum nach der Vorschrift von S. Shibuya und Mitarb. ³⁷⁾, wobei ich sofort den doppelten Überschuß an LDA und an Carbonylverbindung einsetzte und auch die Reaktionszeiten verlängerte.

Um einen eventuellen Einfluß der Stereochemie der Silylverbindung auf das zu erwartende ungesättigte Produkt festzustellen, setzte ich sowohl die reinen Isomeren als auch das Diastereomerengemisch von 32 zur Umsetzung mit aromatischen Aldehyden ein.

Für die Reaktion mit p-Nitrobenzaldehyd ging ich von reinem trans-Produkt 32a aus und erhielt über die entsprechende Lithiumverbindung nach 30-minütiger Reaktionszeit bei -78°C in 60%iger Ausbeute eine gelbe kristalline Verbindung.

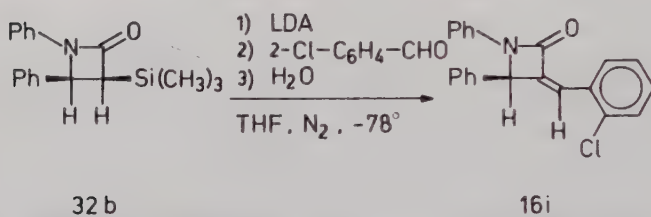
Auf Grund ihres Schmelzpunktes und der spektralen Daten erwies sie sich als identisch mit 16c, das ich bereits auf anderem Wege hergestellt hatte (s. Tab. 5, S. 57).

Das erhaltene Produkt sollte folglich Z-Konfiguration besitzen; diese Annahme konnte durch Vergleich der ^1H -NMR-Spektren bestätigt werden.



Die Umsetzung mit o-Chlorbenzaldehyd führte ich mit der cis-Verbindung 32b durch. Hierbei konnte ich bei gleichen Reaktionsbedingungen eine zu 16i identische Verbindung in ebenfalls guten Ausbeuten isolieren.

Auch hier handelt es sich, wie aus der chemischen Verschiebung der Signale im ^1H -NMR-Spektrum hervorgeht, um die Z-Konfiguration.

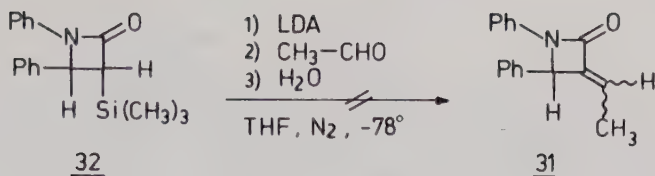


Ein weiterer Versuch wurde anschließend mit einem Gemisch aus 32a und 32b durchgeführt. Als Aldehyd wurde p-Dimethylaminobenzaldehyd gewählt und bei gleichen Reaktionsbedingungen umgesetzt. Es entstand eine zu 16f identische Verbindung, d.h. ein Gemisch aus E- und Z-Isomeren (s.S. 82ff.).

Da 16f bei allen bereits beschriebenen Fällen als Diastereomerengemisch entstanden war, stellt dieses Ergebnis keine Ausnahme dar.

Die Darstellung der Ethylidenverbindung 31 (vgl.S. 105) durch Umsetzung von 32 mit Acetaldehyd scheiterte auch auf diesem Wege.

Es konnten nur Ausgangssubstanzen zurückgewonnen werden.

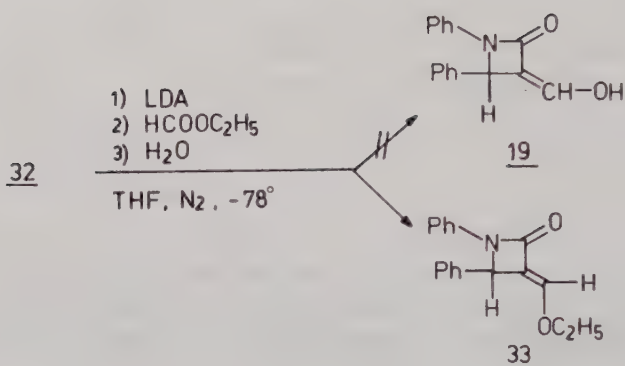


Da sich die Methode über die Trimethylsilylverbindung als Zwischenstufe gut zur Darstellung der Arylidenverbindungen 16 durch Umsetzung von 32 mit aromatischen Aldehyden eignete, versuchte ich, auch andere Carbonylverbindungen einzusetzen.

Umsetzungen mit Ameisensäureestern und anderen Carbonylverbindungen scheiterten bisher beim Versuch, die entsprechenden ungesättigten Verbindungen durch direkte Umsetzung mit dem β -Lactam 10 herzustellen (vgl. Kap. 3.2.-3.5.)

Mesoxalsäureester und Orthoameisensäureester eigneten sich nicht zur Umsetzung in der gewünschten Weise. Es entstanden uneinheitliche Produkte im Gemisch mit der Ausgangsverbindung 32.

Beim Einsatz von Ameisensäureethylester konnte ein farbloses kristallines Umsetzungsprodukt isoliert werden. Trotz mehrmaligen Umkristallisierens konnte ich es nicht ganz rein erhalten. Es ließ sich anhand seines ¹H-NMR-Spektrums (s. Abb. 27) als Ethoxymethylidenverbindung 33 identifizieren und nicht als ursprünglich zu erwartende Hydroxymethylenverbindung 19.



Man erkennt im ^1H -NMR-Spektrum (s. Abb. 27) das Proton am C-4 und das olefinische Proton bei 5,46 und bei 6,94 ppm. Beide Signale zeigen eine deutliche Allylkopplung von 1 Hz. Die für Ethylgruppen charakteristischen Signale befinden sich bei 1,14 ppm (t) und bei 3,81 ppm (q).

Die Lage des Protons an der exocyclischen Doppelbindung bei 6,94 ppm gestattet durch einen Vergleich mit den berechneten Werten ($Z = 6,64$, $E = 7,13$) eine Zuordnung zur E-Konfiguration. Dafür spricht auch die deutlich sichtbare Allylkopplung.

Eine weitere Bestätigung ist dem IR-Spektrum zu entnehmen, das eine C=C-Streckschwingung bei 1680 cm^{-1} aufweist (s. S. 103ff.).

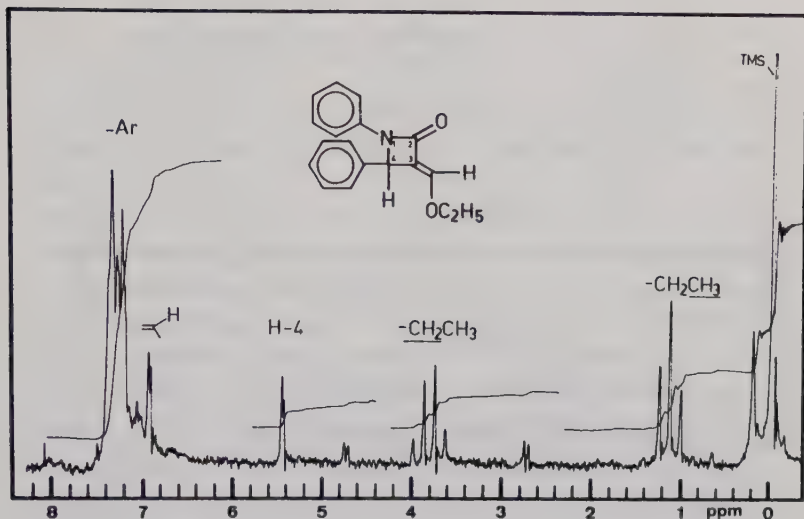


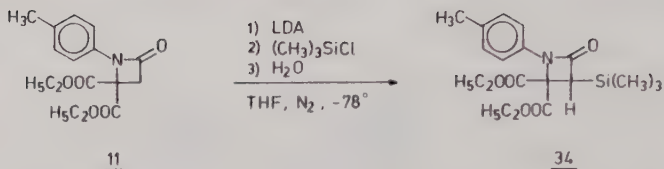
Abb.27: ^1H -NMR-Spektrum von **33** in CDCl_3
 Die Signale bei 4,74, 2,74 und 0,22 ppm
 gehören zur Ausgangsverbindung **32a**.

7.2. Silylierungsreaktion mit dem β -Lactam **11**

Zur Silylierung des β -Lactams **11** wurde die gleiche Methode wie für das Lactam **10** verwendet ³⁷⁾.

Über die entsprechende Lithiumverbindung entstand durch Umsetzung mit Trimethylchlorsilan die erwartete Trimethylsilylverbindung **34** in 95%iger Ausbeute als farbloses Öl, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte.

Da es nur geringe Verunreinigungen zeigte, wurde es für die geplanten Umsetzungen ohne weitere Reinigung verwendet.



Das ^1H -NMR-Spektrum (s. Abb. 28) zeigt im Vergleich zur Ausgangsverbindung 11 ein zusätzliches scharfes Signal bei 0,14 ppm, das der Trimethylsilylgruppe zugeordnet wird. Das Proton am C-3 erscheint etwa lagegleich zur Ausgangsverbindung als Singulett bei 3,48 ppm.

Das bei dieser Reaktion entstandene Chiralitätszentrum am C-3 führt bei den benachbarten Ethylgruppen zur magnetischen Nichtäquivalenz, so daß ihre Signale verdoppelt werden. Sie erscheinen als doppeltes Quartett bei 4,26 ppm und als doppeltes Triplet bei 1,24 ppm (vgl. Kap. 5).

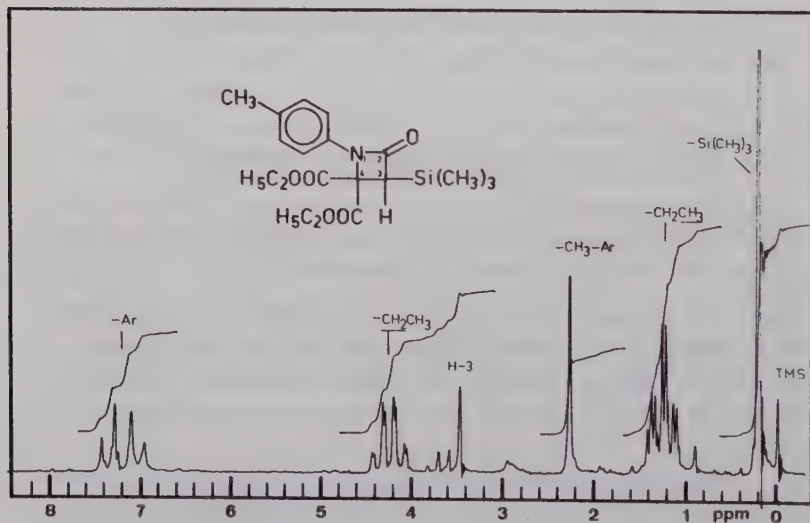
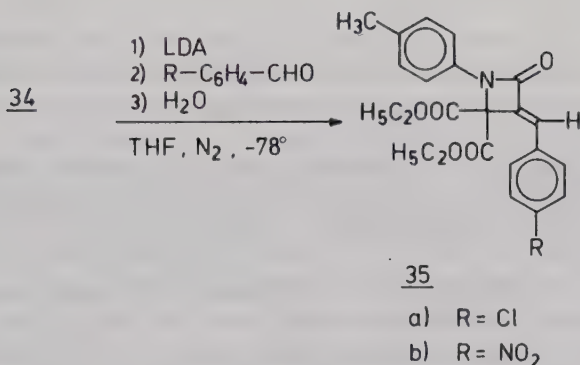


Abb. 28: ^1H -NMR-Spektrum von 34 in CDCl_3

7.2.1. Umsetzungen der Trimethylsilylverbindung 34
mit aromatischen Aldehyden

Durch Umsetzung der Silylverbindung 34 mit aromatischen Aldehyden gelang die Darstellung der Arylidenverbindungen 35a und 35b.

Sie erfolgte wiederum über die entsprechende Lithiumverbindung und anschließender Reaktion mit dem Aldehyd.



Es handelt sich um kristalline Verbindungen, aus deren spektroskopischen Daten und der Elementaranalyse die erfolgreiche Umsetzung erkennbar ist.

Bei beiden Verbindungen fällt im Vergleich zu 34 im ¹H-NMR-Spektrum (s. Abb. 29) sofort das Fehlen der Signale für die Trimethylsilylprotonen und für das Proton am C-3 auf.

Zusätzlich erkennt man im Spektrum von 35a bei 6,66 ppm ein scharfes Singulett, das dem olefinischen Proton zugeordnet werden kann. Das entsprechende Signal der Verbindung 35b tritt bei 6,88 ppm auf.

Die Bestimmung der Konfiguration an der C=C-Doppelbindung sollte auch hier durch Vergleich mit den berech-

neten Werten für die chemische Verschiebung des olefinischen Protons versucht werden.

Die berechneten Werte für 35a und 35b ($E = 7,01$ ppm, $Z = 7,67$ ppm) lassen eine Zuordnung zur E-Konfiguration zu. Dies wird auch durch das Fehlen von Signalen im ^1H -NMR-Spektrum für o-ständige Protonen am Aromaten bestätigt, die nämlich bei einer Z-Anordnung deutlich abgesetzt erscheinen und zu tiefem Feld verschoben sind (s.S.101).

Widersprüchlich dazu sind die Daten der IR-Spektren, da sie nur für Verbindung 35a eine für die E-Anordnung typische Bande für die C=C-Doppelbindung bei 1680 cm^{-1} zeigen; in Verbindung 35b fehlt diese völlig (s.S.103).

Entsprechende Umsetzungsversuche mit p-Dimethylamino-benzaldehyd und Acetaldehyd verliefen erfolglos. Es wurden die Ausgangssubstanzen zurückerhalten.

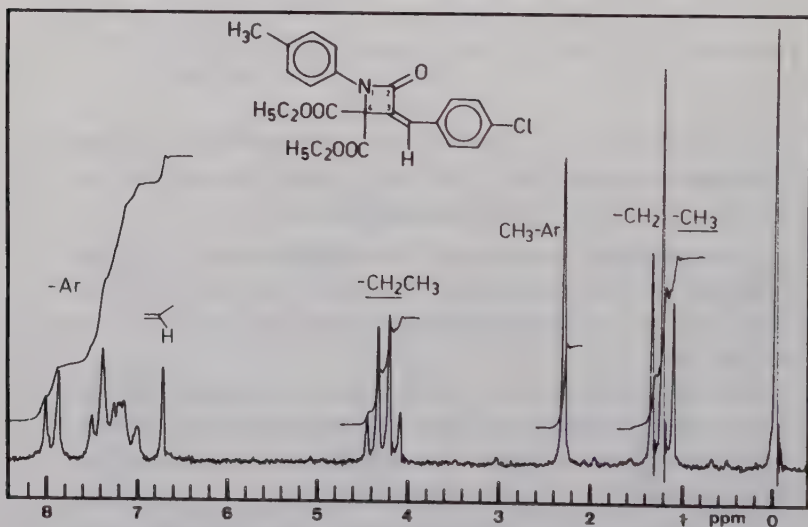
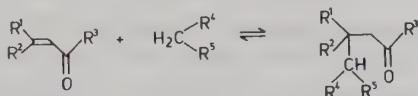


Abb.29: ^1H -NMR-Spektrum von 35a in CDCl_3

8. Michael-Reaktionen der Arylidenverbindungen 16 mit CH-aciden Verbindungen

Die Additionsreaktion von CH-aciden Verbindungen an aktivierte α,β -ungesättigte Systeme ist eine unter basischer oder saurer Katalyse ablaufende Gleichgewichtsreaktion und wird als "Michael-Reaktion" bezeichnet ^{57b)}.



Die Michael-Reaktion ist wegen der Verlängerung der Kohlenstoffkette um mehrere C-Atome von Bedeutung und ist wegen dieses präparativen Aspekts gut untersucht ^{57b)}.

Im Hinblick auf die Stereochemie dieser Reaktionen sind Additionen an offenkettige α,β -ungesättigte Systeme relativ häufig durchgeführt worden ^{25,26)}. Solche Systeme können auf Grund der Flexibilität durch Rotation um die C-C-Bindung zu s-cis- und s-trans-Konformeren isomerisieren, während bei cyclischen Systemen mit exocyclischer Doppelbindung diese Möglichkeit nicht besteht. Hier ist die konformative Beweglichkeit durch sterische Fixierung aufgehoben und es kann lediglich die s-cis-Konformation vorliegen (s.S.4).

Besonderes Interesse gilt jenen s-cis-fixierten Verbindungen, bei denen die Addukte unter Einbeziehung der Carbonylgruppe zu cyclischen Verbindungen weiterreagieren ^{26,27,30,31)}. Diese stellen interessante 6-Ringsysteme dar und bilden eine gute Synthesemöglichkeit für verschiedene Heterocyclen. Für die Reaktionsmöglichkeiten sollte nicht nur die Reaktionsfähigkeit des Akzeptors verantwortlich sein, sondern auch die Struktur der CH-aciden Komponente, da unterschiedliche Substituenten an der Methylengruppe die zu erwartende Ringschlußreaktion beeinflussen dürften.

Daher bieten sich sowohl unsymmetrisch, als auch symmetrisch substituierte Methylenverbindungen an, die wegen ihrer unterschiedlichen funktionellen Gruppen 2 Cyclisierungsmöglichkeiten aufweisen sollten.

So war es interessant, solche Reaktionsmöglichkeiten mit den s-cis-fixierten Aryliden- β -Lactamen 16 durchzuführen.

8.1. Umsetzungen mit Malonsäuredinitril

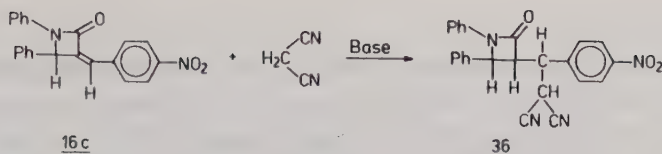
Von den verschiedenen zur Verfügung stehenden Arylidenverbindungen 16 wählte ich zunächst 16b (R = Cl) und 16c (R = 4-NO₂) aus, da bei diesen Verbindungen durch die deaktivierende Wirkung der Substituenten die Elektronendichte am exocyclischen Kohlenstoffatom besonders erniedrigt ist. Dieser Effekt dürfte nukleophile Reaktionen mit CH-aciden Verbindungen begünstigen.

Zunächst wurden Umsetzungen mit Malonsäuredinitril in Gegenwart von Lithiumdiisopropylamid durchgeführt (128, 129).

Das bei -78°C gebildete Lithiumsalz des Malonsäuredinitrils wurde nach 45 Minuten mit einer Lösung der Arylidenverbindung 16b oder 16c versetzt und noch 2 weitere Stunden in der Kälte gerührt. Nach Zugabe von Eisessig wurde auf Raumtemperatur erwärmt, mit Wasser versetzt und die organische Phase aufgearbeitet. Unter diesen Versuchsbedingungen wurden quantitativ die Ausgangsverbindungen 16b und 16c zurückerhalten.

Da diese Methode erfolglos verlief, wurde systematisch nach geeigneten Basen gesucht, um das Anion des Malonsäuredinitrils durch Reaktion mit den Arylidenverbindungen in Additions- oder Cyclisierungsprodukte überführen zu können.

Folgende Tabelle 10 gibt eine Übersicht über die durchgeführten Versuche mit 16c und deren Ergebnisse:



Die Umsetzungen zeigen - nach systematischer Variation aller Reaktionspartner und Bedingungen - daß katalytische Mengen an Base nicht ausreichen und Basen, wie Natriummethylat und Natriumhydrid erforderlich sind, um eine Reaktion mit dem Anion des Malonsäuredinitrils zu erreichen. Auch ist die Reihenfolge der Reaktandenzugabe ausschlaggebend: Erst nach Bildung des Natriumsalzes von Malonsäuredinitril sollte die Zugabe der Arylidenverbindung erfolgen. Ein Überschuß an Malonsäuredinitril ist ebenfalls vorteilhaft.

Auffällig ist auch die Lösungsmittelabhängigkeit der Reaktion. Günstige Eigenschaften besitzen Tetrahydrofuran, Dimethylsulfoxid und Dimethylformamid. Allerdings ist die Reaktion in Tetrahydrofuran mit Natriummethylat oder Natriumhydrid nicht reproduzierbar, obwohl sie z.T. erfolgreich abläuft; s. (6), (7), (9), (10), (11), (12), (15), (19) und (21).

In Dimethylformamid und Dimethylsulfoxid ¹³⁰⁾ sind die Ergebnisse ebenfalls uneinheitlich: Bei Versuch (13) und (16) entsteht die Hydroxylverbindung 15c, wie ihre ¹H-NMR-Spektren eindeutig zeigen. Auch sind die beiden eben beschriebenen Reaktionen nicht reproduzierbar. Es entsteht bei Wiederholung entweder die Ausgangssubstanz (17) oder wie Versuch (18), (20), (22) und (23) zeigen, eine Mischung aus Ausgangssubstanz und gesuchtem Additionsprodukt.

Eine Trennung der Komponenten gelang nicht, zumal auch das Umsetzungsprodukt 36 nur in geringen Mengen entstanden war.

Lediglich die erfolgreiche Umsetzung zu 36 (25), (26) mit Ethylenglykoldimethylether als Lösungsmittel und Natriumhydrid als Base erwies sich als einheitlich und reproduzierbar. Auch die Ausbeute war einigermaßen zufriedenstellend.

Tab.10: Umsetzungsversuche von 16c mit Malonsäuredinitril

Nr.	Base	Lösg. mittel	Verh. 16c/ MDN	Reakt.- beding.	Aufarbeitung	Umsetzg. produkt
(1)	-	Benzol	1:1	10 h RT	im Vakuum eingeengt	-
(2)	Piper. Kat.	Benzol	1:1	20 h RT	im Vakuum eingeengt	-
(3)	Piper. Kat.	Benzol	1:1	6 h Δ	im Vakuum eingeengt	-
(4)	Triton B [®] kat.	Benzol	1:2	20 h RT	im Vakuum eingeengt	-
(5)	Triton B [®] kat.	Benzol	1:6	7 h Δ	nach Ansäuern eingeengt	-
(6)	NaOCH ₃ kat.	THF	1:3	1/2 h Δ	nach Ansäuern mit HOAc eing.	<u>36</u> (15%)
(7)	NaOCH ₃ kat.	THF	1:3	1/2 h Δ	nach Ansäuern mit HOAc eing.	-
(8)	NaOH 20% kat.	EtOH	1:3	16 h RT	Nd. abgesaugt	-
(9)	NaOCH ₃ kat.	THF	1:3	1/2 h Δ	im Vakuum eingeengt	-
(10)	NaOCH ₃ kat.	THF	1:6	3/4 h RT	im Vakuum eingeengt	-
(11)	NaOCH ₃ kat.	THF	1:5	1,5 h Δ	nach Ansäuern eingeengt	-
(12)	NaOCH ₃ äquim.	THF	1:5	1,5 h Δ	saure Hydro- lyse	-
(13)	NaOCH ₃ äquim.	DMF	1:5	1,5 h Δ	saure Hydrolyse Nd, umkr. MeOH	<u>15c</u>
(14)	Na Übersch.	DMSO	1:5	1,5 h Δ	saure Hydrolyse Nd.	-
(15)	NaOCH ₃ Übersch.	THF	1:5	2 h Δ	im Vakuum eingeengt	-

Fortsetzung Tab.10:

Nr.	Base	Lösg. mittel	Verh. 16c/ MDN	Reakt.- beding.	Aufarbeitung	Umsetzg. produkt
(16)	NaOCH ₃ äquim.	DMSO	1:6	2 h RT	saure Hydrolyse, Nd, umkr.MeOH	<u>15c</u>
(17)	NaOCH ₃ äquim.	DMF	-	1/2h Δ	saure Hydrolyse	-
(18)	NaOCH ₃ äquim.	DMF	1:10	24 h RT	im Vakuum eingeengt	<u>36+16c</u>
(19)	NaH Übersch.	THF	1:6	3 h RT	saure Hydrolyse, eingeengt	-
(20)	NaOCH ₃ Übersch.	DMF	1:1,5	1,5 h Δ	saure Hydrolyse	<u>36+16c</u>
(21)	NaOCH ₃ Übersch.	THF	1:2	Na-Salz erhitzt + heiße Lösg.von <u>16c</u> , Rühren, erkalten lassen		-
(22)	NaH Übersch.	DMSO	1:3	2 h RT	saure Hydrolyse	<u>36+16c</u>
(23)	NaOCH ₃ äquim.	DMSO	1:5	2 h RT	saure Hydrolyse	<u>36+16c</u>
(24)	NaH äquim.	DMSO-d ₆	1:2	¹ H-NMR nach 5 Min. 1/2 h und 12 h		-
(25)	Na Übersch.	Ethylen- glykol- dime- thyl- ether	1:2	2 h RT	saure Hydrolyse, eingeengt, umkr. Acetonitril	<u>36</u> (30%)
(26)	NaH Übersch.	"	1:5	24 h RT	saure Hydrolyse, eingeengt, umkr. Acetonitril	<u>36</u> (30%)

Die Elementaranalyse und das ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung weisen auf eine 1:1 Addition von Malonsäuredinitril an die α,β -ungesättigte Verbindung 16c hin.

Das IR-Spektrum von 36 (s. Abb. 30) zeigt eine verstärkte Bande bei 2960 cm^{-1} , charakteristisch für aliphatische CH-Streckschwingungen. Auffällig ist das Fehlen einer Nitrilbande; diese erscheint oft schwach und fehlt bei manchen Cyanhydrinen überhaupt (102c).

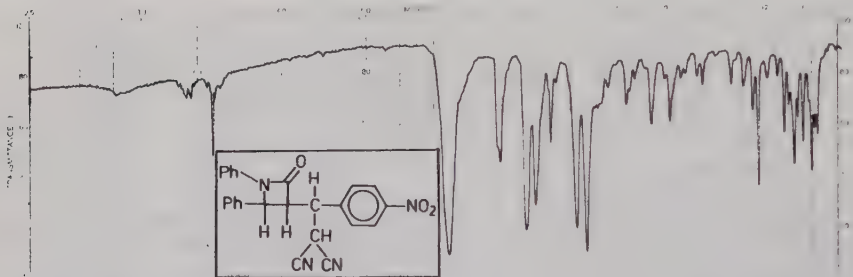
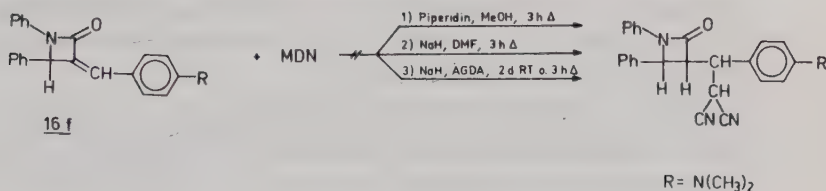


Abb. 30: IR-Spektrum von 36 in KBr

Es wurden auch einige analoge Versuche mit 16b durchgeführt. Sowohl Triton B[®] als auch Natriummethylat führte in verschiedenen Lösungsmitteln und bei unterschiedlichen Reaktionsbedingungen zu keinem Umsetzungsprodukt. Die Ausgangssubstanz 16b wurde jeweils zurückgewonnen.

Da die eben beschriebenen Umsetzungen von 16b und 16c nicht sehr erfolgreich waren, wurde auch 16f mit Malon-

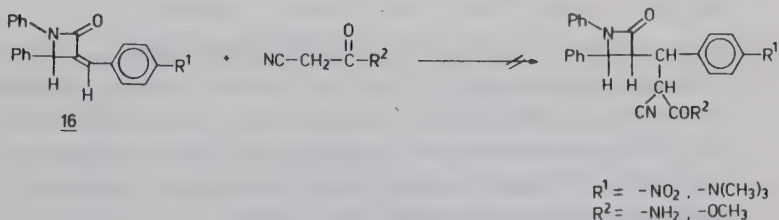
säuredinitril zur Reaktion gebracht. Es wurden 3 Versuche durchgeführt; alle verliefen negativ und 16f wurde quantitativ zurückgewonnen.



8.2. Umsetzungen mit Cyanessigsäuremethylester und Cyanacetamid

Als unsymmetrisch substituierte Methylenkomponenten wurden Cyanessigsäuremethylester und Cyanacetamid verwendet, in der Hoffnung, daß sie eine bessere Reaktionsfähigkeit besitzen würden.

Hier wurde bei keinem der verschiedenen Versuche ein Reaktionsprodukt isoliert. In allen Fällen wurde die Ausgangssubstanz 16c bzw. 16d zurückerhalten.



9. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, β -Lactame herzustellen, die in 3-Stellung eine exocyclische Doppelbindung aufweisen. Als Modellsubstanzen wurden 1,4-Diphenyl-2-azetanon (10) und Diethyl 1-(4-methylphenyl)-2-oxo-4,4-azetandicarboxylat (11) gewählt.

Zu Beginn wurde die Stabilität des β -Lactams 10 gegenüber verschiedenen Säuren und Basen untersucht. Es entstanden meist ringoffene Produkte; in einigen Fällen zeigte 10 keine Reaktivität.

Versuche, die gewünschten ungesättigten Verbindungen durch Umsetzung mit verschiedenen Carbonylverbindungen unter Basenkatalyse zu erhalten, mißlangen in den meisten Fällen.

Erst Reaktionen mit Lithiumdiisopropylamid führten unter Verwendung aromatischer Aldehyde als Carbonylkomponenten zur Reaktion am C-3. Es entstanden die Hydroxycarbonylverbindungen 15. Sie wurden in ihrer Struktur aufgeklärt und ihre Stereochemie ausführlich diskutiert.

Auch das entsprechende Umsetzungsprodukt mit Acetaldehyd wurde dargestellt und spektroskopisch untersucht.

Die bei diesen Umsetzungen auftretenden Nebenprodukte konnten isoliert und identifiziert werden.

Der Versuch, die Hydroxycarbonylverbindungen 15 in die Arylidenverbindungen 16 zu überführen, gelang entweder durch saure Dehydratisierung oder über die entsprechenden Halogenverbindungen 29 oder über Sulfonsäurederivate. Die Produkte wurden spektroskopisch untersucht und der E/Z-Konfiguration zugeordnet.

Versuche, die Austauschbarkeit des Halogens in 29 gegen Nukleophile zu überprüfen, führten stets zu Eliminierungen.

Aldolreaktionen mit dem β -Lactam 11 gelangen ebenfalls und wurden beschrieben.

Die Trimethylsilylverbindungen von 10 und 11 führten bei Umsetzungen mit Carbonylverbindungen auch zu den gewünschten ungesättigten Verbindungen. Ihre Strukturen wurden aufgeklärt und ihre Stereochemie untersucht.

Umsetzungen der Arylidenverbindungen 16 mit CH-aciden Komponenten wurden versucht, mißlingen jedoch in den meisten Fällen.

EXPERIMENTELLER TEIL

10. Experimenteller Teil

10.1. Allgemeine Hinweise:

Schmelzpunkte:

Die Schmelzpunkte wurden mit dem Linström-Gerät bestimmt und sind nicht korrigiert.

IR-Spektren:

Die Registrierung der IR-Spektren erfolgte auf den Geräten IR-Spektrometer 257 der Firma Perkin Elmer, Beckmann Spektrophotometer IR 33 und Beckmann Spektrophotometer IR 4240.

NMR-Spektren:

Die ^1H -NMR-Spektren wurden mit den Kernresonanzspektrometern T 60 der Firma Varian und WM 250 der Firma Bruker vermessen. Die angegebenen Verschiebungswerte gegenüber TMS als inneren Standard beziehen sich auf die δ -Skala und sind in ppm angegeben. (Meßtemperatur 40°C)

Es werden folgende Abkürzungen verwendet:

s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett,
m = Multiplett, b = breites Signal.

Die Kopplungskonstanten, soweit von Interesse, sind im theoretischen Teil behandelt.

Bei allen OH-Gruppen-haltigen Verbindungen ist ein D_2O -Austausch unternommen worden.

^{13}C -NMR-Spektren wurden mit dem Gerät WM 250 der Firma Bruker vermessen.

Massenspektren:

Die massenspektroskopischen Untersuchungen wurden mit dem Gerät Varian MAT 111 unternommen.

Gaschromatogramme:

Für gaschromatographische Untersuchungen stand das Gerät Mod.F 22 der Firma Perkin Elmer zur Verfügung.

Elementaranalysen:

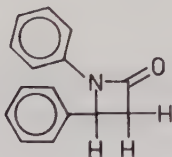
Die Elementaranalysen wurden mit einem CHN-Autoanalyser der Firma Hewlett-Packard (nur Stickstoff) und einem CH-Gerät nach Dr.Salzer, CWH, der Firma Labormatic/Wösthoff erhalten.

Teilweise wurde der Halbmikroautomat Typ HEU der Firma E.Bühler/Tübingen (CH-Werte) und für die Stickstoffbestimmung ein Gerät nach Dr.Hans Hösli Typ A1 verwendet.

Halogene wurden nach der Schöniger-Methode bestimmt.

10.2. Beschreibung der dargestellten Verbindungen

1,4-Diphenyl-2-azetanon (10) ⁴⁴⁾



Eine Lösung von 36,2 g (0,2 Mol) Benzalanilin in 200 ml trockenem Toluol wird unter Rühren mit 13,5 g Zinkspänen und einem Kristall Jod versetzt und zum Sieden erhitzt. Nach Zugabe von 3 ml Bromessigsäureethylester setzt eine exotherme Reaktion ein und man gibt in kleinen Anteilen bis zu 20 ml des Bromesters hinzu, um das Kochen aufrecht zu erhalten. Nach beendeter Reaktion wird noch 1/2 Stunde unter Rückfluß gekocht.

Nach dem Abkühlen versetzt man mit 200 ml Ammoniak und trennt die Toluolphase ab. Diese wird hintereinander mit H₂O, verdünnter HCl, Natriumbisulfitlösung und H₂O gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird im Vakuum eingengt und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Es entstehen gelblich glänzende plättchenförmige Kristalle.

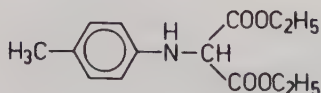
Ausbeute: 18 g (80 % d.Th.) Lit.: 56 %

Schmp.: 152-154°C (Methanol) Lit.: 154°C

IR (KBr): 3090, 3070, 3030, 3000, 2940, 1740 (CO),
1595, 1500, 1450, 1380, 1360, 1215, 1190,
1145, 1085, 895, 820, 750, 695, 685 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃): 2,92 (M-Teil, 1H, HC-3); 3,53 (A-Teil, 1H, HC-3); 4,98 (X-Teil, 1H, HC-4); 6,86-7,46 (m, 10H, arom.)

Diethyl 4-methylanilinomalonat 50)



21,4 g (0,02 Mol) p-Toluidin und 23,9 g (0,01 Mol) Brommalonsäurediethylester werden in einem Stickstoffkolben auf 40 mm Hg evakuiert und 8 Stunden im Trockenschrank bei 80°C zur Reaktion gebracht. Es entsteht ein fester Kuchen, der mehrmals mit Ether extrahiert wird. (Der Rückstand besteht aus p-Toluidin·HBr) Nach Entfernung des Ethers im Vakuum erhält man Diethyl-4-methylanilinomalonat, das aus Petrolether umkristallisiert wird.

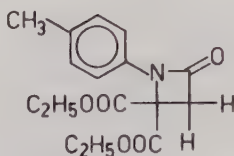
Ausbeute: 11 g (42 % d.Th.) Lit.: 96 %

Schmp.: 52-54°C (Petrolether) Lit.: 55-56°C

IR (KBr): 3390 (NH), 3060, 2990, 2940, 2920, 2880, 1750 (CO), 1610, 1515, 1370, 1280, 1220, 1170, 1010, 815, 800 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃): 1,26 (t, 6H, CH₂-CH₃); 2,19 (s, 3H, CH₃); 4,18 (q, 4H, CH₂-CH₃); 4,6 (b, 2H, NH + CH); 6,65 (q, 4H, arom.)

Diethyl 1-(4-methylphenyl)-2-oxo-4,4-azetandicarboxylat (11) 50)



2,65 g (0,01 Mol) Diethyl 4-methylanilinomalonat werden in einen kleinen Rundkolben eingewogen und nach Zugabe von 1 ml Chloracetylchlorid auf 80°C erhitzt. Nach 15 Minuten werden 15 ml absolutes Ethanol zugegeben und die Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt. Nach Zugabe von 1,5 g KOH in ethanolischer Lösung entsteht ein Niederschlag von KCl, der nach 5 Minuten Reaktionszeit abgetrennt wird. Das Filtrat wird mit Eisessig angesäuert und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Den Rückstand nimmt man mit Chloroform auf und wäscht ihn mit Wasser. Die organische Phase wird getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es entsteht eine halbfeste Masse, die aus Ethanol umkristallisiert wird.

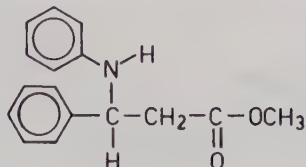
Ausbeute: 1,8 g (60 % d.Th.) Lit.: 85 %

Schmp.: 90-91°C (Ethanol) Lit.: 90-91°C (Cyclohexan)

IR (KBr): 3010, 2950, 2980, 2855, 1765 (Lactam-CO),
1740 (Ester-CO), 1600, 1510, 1450, 1360, 1270,
1250, 1130, 1045, 850, 820 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃): 1,26 (t, 6H, CH₂-CH₃); 2,3 (s, 3H, CH₃);
3,52 (s, 2H, HC-3); 4,32 (q, 4H, CH₂-CH₃);
7,26 (q, 4H, arom.)

Methyl 3-phenyl-3-phenylaminopropionat (12)



Zu einer Suspension von 1 g (0,02 Mol) Natriummethylat in 20 ml Ether wird eine Lösung von 2,2 g (0,01 Mol) 1,4-Diphenyl-2-azetonon 10 in 100 ml Ether/Benzol (1:1) getropft und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Ansäuern mit Eisessig wird nach Zugabe von Wasser die organische Phase abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Es verbleibt ein farbloser Rückstand, der aus Methanol umkristallisiert wird. (Als Lösungsmittel kann auch THF verwendet werden)

Ausbeute: 1,5 g (59 % d.Th.) farblose Kristallnadeln

Schmp.: 103-104°C (Methanol)

Analyse: C₁₆H₁₇NO₂ (255,3) M⁺ = 255 (MS)

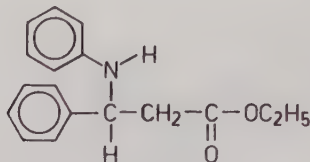
Ber.: 75,27 % C 6,71 % H 5,49 % N

Gef.: 75,59 % C 6,79 % H 5,38 % N

IR (KBr): 3380 (NH), 3080, 3040, 3020, 2950, 2920, 1720 (CO), 1600, 1440, 1290, 1215, 760, 745, 695, 685 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃): 2,76 (d, 2H, -CH₂-); 3,6 (s, 3H, -OCH₃); 4,4 (b, 1H, NH); 4,7 (t, 1H, -CH); 6,4-7,4 (m, 10H, arom.)

Ethyl 3-phenyl-3-phenylaminopropionat (13)



1 g (0,02 Mol) Natriumethylat wird in 50 ml Ether suspendiert und mit einer Lösung von 2,2 g (0,01 Mol) 10 in 100 ml Benzol versetzt. Nach 2 Stunden Reaktionszeit bei Raumtemperatur neutralisiert man mit Eisessig, schüttelt mit Ether aus, trennt die organische Phase ab und trocknet über Natriumsulfat. Nach Einengen im Vakuum verbleibt ein gelblicher Rückstand, der aus Ethanol umkristallisiert wird.

Ausbeute: 1,7 g (63 % d.Th.) farblose Nadeln

Schmp.: 70-71°C (Ethanol)

Analyse: C₁₇H₁₉NO₂ (269,2)

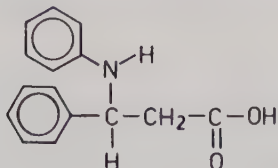
Ber.: 75,80 % C 7,12 % H 5,20 % N

Gef.: 75,51 % C 6,98 % H 5,09 % N

IR (KBr): 3380 (NH), 3060, 3025, 2980, 2960, 2940, 2920, 1720 (CO), 1610, 1540, 1290, 1240, 870, 760, 750, 700, 690 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃): 1,13 (t, 3H, CH₂-CH₃); 2,76 (d, 2H, -CH₂-); 4,06 (q, 2H, CH₂-CH₃); 4,5 (b, 1H, NH); 4,8 (t, 1H, -CH); 6,43-7,43 (m, 10H, arom.)

3-Phenyl-3-phenylaminopropionsäure (14)



A) Eine Lösung von 2,2 g (0,01 Mol) 10 in 50 ml Dioxan wird entweder mit einer Lösung von 1,6 g (0,015 Mol) Kalium-tert.-butylat in 100 ml tert.-Butanol oder mit einer Suspension von Kalium-tert.-butylat in 100 ml Dioxan 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Ansäuern mit Eisessig wird mit Chloroform oder Methylenchlorid ausgeschüttelt, die organische Phase abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der verbleibende Rückstand wird aus Ethanol oder Tetrachlorkohlenstoff umkristallisiert.

Ausbeute: 1,6 g (68 % d.Th.)

B) 2,2 g (0,01 Mol) 10 werden in 100 ml Ethanol suspendiert, mit 1 g (0,02 Mol) Natriumethylat versetzt und eine Stunde unter Rückfluß gekocht. Danach wird auf Eiswasser gegossen, mit Eisessig angesäuert und mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird im Vakuum eingeeengt. Es verbleibt ein flüssiger Rückstand, der durch Behandeln mit Ethanol auskristallisiert.

Ausbeute: 1,3 g (54 % d.Th.)

C) Eine Lösung von 2,2 g (0,01 Mol) 10 in 100 ml Benzol/Ether (1:1) wird mit 1 g (0,02 Mol) Natriumethylat versetzt und 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt oder 2 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach Ansäuern mit Eisessig schüttet man die Lösung in Wasser und trennt die

organische Phase ab. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird im Vakuum eingeengt und der verbleibende Rückstand umkristallisiert.

Ausbeute: 1,8 g (75 % d.Th.)

Schmp.: 132-133°C (Ethanol) feine farblose Kristalle

Analyse: $C_{15}H_{15}NO_2$ (241,1)

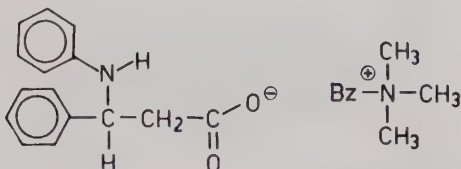
Ber.: 74,65 % C 6,27 % H 5,81 % N

Gef.: 74,43 % C 6,23 % H 5,73 % N

IR (KBr): 3350 (NH), 3400-2400 (COOH), 3050, 3020, 3000, 2930, 1710 (CO), 1600, 1505, 1495, 1310, 1250, 1200, 765, 750, 695 cm^{-1}

1H -NMR ($CDCl_3$): 2,78 (d, 2H, $-CH_2-$); 4,8 (t, 1H, $-CH$); 6,4-7,38 (m, 10H, arom.); 7,55 (s, 2H, NH +COOH)

Benzyltrimethylammonium 3-phenyl-3-phenylamino-
propionat (14a)



Einer Lösung von 2,2 g (0,01 Mol) 10 in 100 ml Benzol werden 1,6 g (0,01 Mol) Triton B[®] (4 g einer 40%igen Lösung in Methanol) zugefügt und unter Rühren 24 Stunden bei Raumtemperatur belassen. In dieser Zeit bildet sich ein Niederschlag, der nach Abtrennung aus Isopropanol oder Pyridin umkristallisiert werden kann.

Ausbeute: 2,1 g (54 % d.Th.) farblose Kristalle

Schmp.: 184-185°C (Isopropanol)

Analyse: C₂₅H₃₀N₂O₂ (390,6)

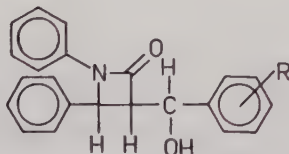
Ber.: 76,88 % C 7,75 % H 7,71 % N

Gef.: 76,46 % C 7,92 % H 7,54 % N

IR (KBr): 3200-3000 (NH und N⁺R₄), 1570 (COO⁻), 1470, 1440, 1370, 1320, 1260, 930, 880, 775, 760, 740, 720, 695, 680 cm⁻¹

¹H-NMR (CD₃OD): 2,55 (d, 2H, CH₂CO); 2,94 (s, 9H, CH₃); 4,35 (s, 2H, CH₂-Ph); 4,76 (t, 1H, CH-Ph + Lösungsmittel); 6,4-7,56 (m, 15H, arom.)

3-(α -Hydroxybenzyl)-1,4-diphenyl-2-azetanone (15)



Allgemeine Darstellung

0,01 Mol 10

0,015 Mol Aldehyd

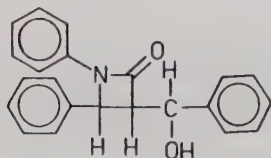
0,02 Mol Diisopropylamin

0,02 Mol n-Butyllithium (15%ige Suspension in Hexan)

Die Reaktion wird unter Stickstoff durchgeführt und die Apparatur vor Beginn abgeflammt. Es wird trockenes THF (getrocknet über Molekularsieb 4A oder über Na oder LiAlH_4 destilliert) verwendet.

Zu einer Lösung von Lithiumdiisopropylamid (LDA) (hergestellt durch Mischen von Diisopropylamin und n-Butyllithium in 10 ml trockenem THF) wird nach 5 Minuten bei -78°C eine ebenfalls auf -78°C gekühlte Lösung von 2,2 g (0,01 Mol) 10 in 100 ml THF unter Rühren (KPG-Rührer) zugetropft. Nach 5 Minuten wird eine Lösung des entsprechenden Aldehyds in 50 ml THF bei gleicher Temperatur dem Reaktionsgemisch hinzugefügt. Es wird 1/2 Stunde bei -78°C weiter gerührt und anschließend sofort in 200 ml einer gesättigten Natriumchloridlösung gegeben. Nach Abtrennen der organischen Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und die Lösung im Vakuum eingeeengt. Es verbleibt ein öliges Produkt, das durch Zugabe von wenig Methanol auskristallisiert. Es wird aus einem geeigneten Lösungsmittel umkristallisiert.

3-(α -Hydroxybenzyl)-1,4-diphenyl-2-azetanon (15a)



Darstellung:

Umsetzung mit Benzaldehyd nach der allgemeinen Vorschrift für 15 (s.S. 138).

Ausbeute: 0,82 g (25 % d.Th.) farblose Kristalle

Schmp.: 157-158°C (Methanol)

Analyse: C₂₂H₁₉NO₂ (329,4) M⁺ = 329 (MS)

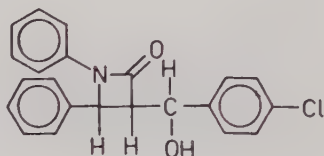
Ber.: 80,22 % C 5,81 % H 4,25 % N

Gef.: 80,19 % C 5,95 % H 4,17 % N

IR (KBr): 3450 (OH), 3080, 3050, 3020, 3005, 2995, 2940, 1725 (CO), 1600, 1500, 1390, 1155, 1030, 1020, 760, 750, 690, 685 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃): 2,93 (b, 1H, OH); 3,42 (dd, 1H, HC-3); 5,18 (d, 1H, HC-4); 5,38 (d, 1H, HC- α); 6,73-7,73 (m, 15H, arom.)

3-(α -Hydroxy-4-chlorbenzyl)-1,4-diphenyl-2-
azetanon (15b)



Darstellung:

Umsetzung mit 4-Chlorbenzaldehyd nach der allgemeinen
Vorschrift für 15 (s.S. 138).

Ausbeute: 2,36 g (65 % d.Th.) farblose Kristalle

Schmp.: 158-160°C (Methanol)

Analyse: C₂₂H₁₈NO₂Cl (363,8)

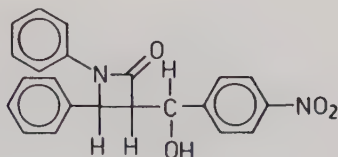
Ber.: 72,63 % C 4,99 % H 3,85 % N 9,74 % Cl

Gef.: 72,54 % C 4,95 % H 3,79 % N 10,36 % Cl

IR (KBr): 3425 (OH), 3070, 3050, 3020, 2940, 2850,
1715 (CO), 1600, 1490, 1450, 1390, 1160,
1085, 1010, 790, 750, 695 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃): 3,35 (m, 1H, HC-3); 3,4 (b, 1H, OH);
5,1 (d, 1H, HC-4); 5,28 (d, 1H, HC- α);
6,7-7,41 (m, 14H, arom.)

3-(α -Hydroxy-4-nitrobenzyl)-1,4-diphenyl-2-azetanon (15c)



Darstellung:

Umsetzung mit 4-Nitrobenzaldehyd nach der allgemeinen Vorschrift für 15 (s.S.138).

Ausbeute: 3,3 g (90 % d.Th.)

Schmp.: 170-172°C (Methanol) gelbliche Kristalle

Analyse: C₂₂H₁₈N₂O₄ (374,4) M⁺ = 374 (MS)

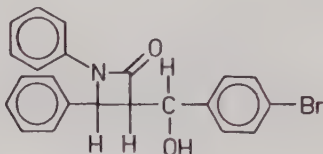
Ber.: 70,58 % C 4,85 % H 7,48 % N

Gef.: 70,23 % C 4,82 % H 7,46 % N

IR (KBr): 3380 (OH), 3100, 3075, 3020, 2940, 2880, 2840, 1720 (CO), 1600, 1510 (NO₂as), 1500, 1450, 1370/1340 (NO₂sy), 1150, 1040/1020, 750, 695 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃): 3,4 (b, 1H, OH); 3,42 (m, 1H, HC-3); 5,12(d, 1H, HC-4); 5,48 (d, 1H, HC- α); 6,76-7,3 (m, 10H, arom.); 7,3-8,32 (q, 4H, arom.)

3-(α -Hydroxy-4-brombenzyl)-1,4-diphenyl-2-azeton (15d)



Darstellung:

Umsetzung mit 4-Brombenzaldehyd nach der allgemeinen
Vorschrift für 15 (s.S.138).

Ausbeute: 2,77 g (68 % d.Th.) Isomerengemisch
farblose Kristalle

Schmp.: 172-174°C (Methanol)

Analyse: $C_{22}H_{18}NO_2Br$ (408,3)

Ber.: 64,72 % C 4,44 % H 3,43 % N 19,57 % Br

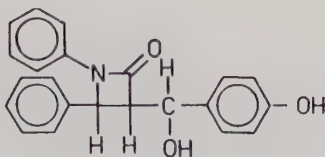
Gef.: 64,43 % C 4,34 % H 3,54 % N 19,77 % Br

IR (KBr): 3430 (OH); 3060, 3030, 2950, 2920, 2860, 1715 (CO), 1590, 1490, 1450, 1385, 1155, 1085/1065, 1000, 790, 745, 690 cm^{-1}

¹H-NMR (CDCl₃): threo-Form: 3,42 (dd, 1H, HC-3); 3,69 (250MHz) (b, 1H, OH); 5,25 (d, 1H, HC-4); 5,39 (d, 1H, HC-α); 7,0-7,78 (m, 14H, arom.)
erythro-Form: 3,45 (dd, 1H, HC-3); 3,69 (b, 1H, OH); 4,87 (d, 1H, HC-4); 5,16 (d, 1H, HC-α); 7,0-7,78 (m, 14H, arom.)

Verhältnis threo : erythro = 4 : 1

3-(α -Hydroxy-4-hydroxybenzyl)-1,4-diphenyl-2-azetanon
(15e)



Darstellung:

Umsetzung mit 4-Hydroxybenzaldehyd nach der allgemeinen Vorschrift für 15 (s.S.138).

Ausbeute: 1,1 g (32 % d.Th.) farblose feine Kristalle

Schmp.: 176-178°C (Toluol)

Analyse: C₂₂H₁₉NO₃ (345,4)

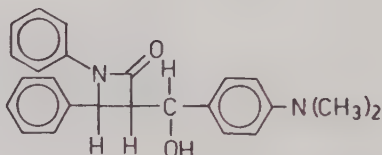
Ber.: 76,50 % C 5,54 % H 4,05 % N

Gef.: 76,68 % C 5,66 % H 3,94 % N

IR (KBr): 3430 (OH), 3080, 3040, 2970, 2930, 1735 (CO),
1610, 1505, 1380, 1030/1020, 830, 760,
695 cm⁻¹

¹H-NMR (Aceton-d₆): 2,95 (b, 1H, OH-C- α); 3,38 (m, 1H, HC-3); 4,89 (d, 1H, HC-4); 5,2 (m, 1H, HC- α); 6,65-7,53 (m, 14H, arom.); 8,2 (b, 1H, OH-phenol.)

3-(α -Hydroxy-4-dimethylaminobenzyl)-1,4-diphenyl-
2-azetanon (15f)



Darstellung:

Umsetzung mit 4-Dimethylaminobenzaldehyd nach der all-
gemeinen Vorschrift für 15 (s.S.138).

Ausbeute: 2,59 g (70 % d.Th.) gelbliche Kristalle

Schmp.: 178-180°C (Methanol)

Analyse: C₂₄H₂₄N₂O₂ (372,4)

Ber.: 77,39 % C 6,49 % H 7,52 % N

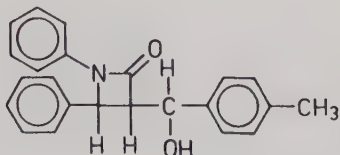
Gef.: 76,90 % C 6,49 % H 7,42 % N

IR (KBr): 3445 (OH), 3040, 2950, 2900, 2860, 2820,
1735 (CO), 1620, 1610, 1550, 1510, 1400,
1360, 1165, 1030, 755, 700, 690 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃): 2,4 (b, 1H, OH); 2,91 (s, 6H, -CH₃);
3,4 (m, 1H, HC-3); 5,15 (m, 2H, HC-4 + HC- α);
6,5-7,4 (m, 14H, arom.)

3-(α -Hydroxy-4-methylbenzyl)-1,4-diphenyl-2-azetanon

(15g)



Darstellung:

Umsetzung mit Tolylaldehyd nach der allgemeinen Vorschrift für 15 (s.S.138).

Ausbeute: 2,12 g (62 % d.Th.) farblose Kristalle

Schmp.: 178-180°C (Xylol)

Analyse: C₂₃H₂₁NO₂ (343,4)

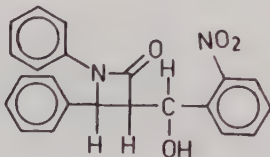
Ber.: 80,44 % C 6,16 % H 4,08 % N

Gef.: 80,21 % C 6,18 % H 4,01 % N

IR (KBr): 3480. (OH), 3075, 3040, 2959, 2930, 1730 (CO),
1600, 1500, 1390, 1080, 1030/1020, 820, 750,
600 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃): 2,3 (s, 3H, -CH₃); 2,92 (d, 1H, OH);
3,37 (dd, 1H, HC-3); 5,15 (d, 1H, HC-4);
5,3 (d, 1H, HC- α); 6,78-7,45 (m, 14H, arom.)

3-(α -Hydroxy-2-nitrobenzyl)-1,4-diphenyl-2-azetanon (15h)



Darstellung:

Umsetzung mit 2-Nitrobenzaldehyd nach der allgemeinen
Vorschrift für 15 (s.S.138).

Ausbeute: 2,9 g (80 % d.Th.) gelbliche Kristalle

Schmp.: 192-194°C (Methanol)

Analyse: C₂₂H₁₈N₂O₄ (374,4)

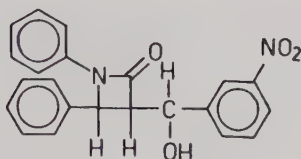
Ber.: 70,58 % C 4,85 % H 7,48 % N

Gef.: 70,32 % C 5,00 % H 7,32 % N

IR (KBr): 3330 (OH), 3060, 3030, 2940, 2920, 2850,
1720 (CO), 1590, 1510 (NO₂as), 1490,
1385/1340 (NO₂sy), 1020, 850, 730, 690 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃/DMSO-d₆): 3,5 (m, 1H, HC-3); 5,26 (d, 1H,
(3:1) HC-4); 5,92 (d, 1H, HC- α); 6,1 (d, 1H, OH);
6,75-7,43 (m, 10H, arom.); 7,43-8,25 (m, 4H,
arom.)

3-(α -Hydroxy-3-nitrobenzyl)-1,4-diphenyl-2-azetanon (15i)



Darstellung:

Umsetzung mit 3-Nitrobenzaldehyd nach der allgemeinen
Vorschrift für 15 (s.S.138).

Ausbeute: 2,1 g (57 % d.Th.) farblose Kristalle

Schmp.: 172-174°C (Methanol)

Analyse: C₂₂H₁₈N₂O₄ (374,4)

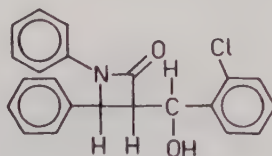
Ber.: 70,58 % C 4,85 % H 7,48 % N

Gef.: 70,33 % C 4,99 % H 7,32 % N

IR (KBr): 3440 (OH), 3090, 3060, 3030, 2920, 2880,
1725 (CO), 1590, 1520 (NO₂as), 1490,
1380/1340 (NO₂sy), 1140, 1030, 740, 680 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃/DMSO-d₆): 3,5 (dd, 1H, HC-3); 5,15 (d,
(4:1) HC-4); 5,35 (d, 1H, HC- α); 6,14 (d, 1H, OH);
6,88-8,43 (m, 14H, arom.)

3-(α -Hydroxy-2-chlorbenzyl)-1,4-diphenyl-2-azetanon (15k)



Darstellung:

Umsetzung mit 2-Chlorbenzaldehyd nach der allgemeinen
Vorschrift für 15 (s.S.138).

Ausbeute: 3,1 g (86 % d.Th.) Isomerengemisch
farblose Kristalle

Schmp.: 171-173°C (Methanol)

Analyse: C₂₂H₁₈NO₂Cl (363,8)

Ber.: 72,63 % C 4,99 % H 3,85 % N 9,74 % Cl

Gef.: 72,79 % C 5,03 % H 3,93 % N 9,94 % Cl

IR (KBr): 3340 (OH), 3060, 3030, 2890, 1715 (CO), 1590,
1490, 1380, 1140, 1020, 740, 680 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃): threo-Form: 3,35 (b, 1H, OH); 3,61 (dd,
(250 MHz) 1H, HC-3); 5,15 (d, 1H, HC-4); 5,73 (d, 1H,
HC- α); 6,8-7,89 (m, 14H, arom.)
erythro-Form: 3,12 (b, 1H, OH); 3,45 (dd, 1H,
HC-3); 5,05 (d, 1H, HC-4); 5,66 (d, 1H, HC- α);
6,8-7,98 (m, 14H, arom.)

Verhältnis threo : erythro = 2:1

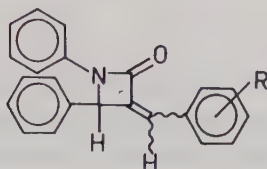
Durch fraktionierendes Umkristallisieren aus Methanol ge-
lingt es, die threo-Form rein zu gewinnen.

Ausbeute: 20 %

Schmp.: 198-200°C (Methanol)

¹H-NMR (CDCl₃): s.oben

3-Aryliden-1,4-diphenyl-2-azetanone (16)



Allgemeine Darstellung:

Weg A):

0,005 Mol 15

0,01 Mol Tosylchlorid

50 ml trockenes Pyridin

15 und Tosylchlorid werden in 50 ml trockenem Pyridin gelöst und 5 - 18 Stunden unter Rückfluß gekocht. Danach wird mit Eiswasser versetzt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroformphase wird 2 mal mit verdünnter HCl und 1 mal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wird aus einem geeigneten Lösungsmittel umkristallisiert.

Weg B):

0,005 Mol 15

0,005 Mol Trifluormethansulfonsäurechlorid

50 ml trockenes Pyridin

Durchführung und Aufarbeitung nach Weg A).

Weg C):

0,01 Mol 15

100 ml Eisessig

15 wird in Eisessig gelöst und 10 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Dabei färbt sich die Lösung dunkelrot. Die nach dem Abkühlen entstandenen Kristalle werden abgesaugt und umkristallisiert.

Weg D):

0,002 Mol 15

0,02 Mol POCl_3 oder SOCl_2

30 ml trockenes Pyridin

15 wird in Pyridin gelöst und bei 0°C mit POCl_3 oder SOCl_2 versetzt. Der Reaktionsansatz wird 24 - 48 Stunden bei Raumtemperatur belassen. Nach vorsichtiger Hydrolyse mit Eiswasser extrahiert man mit Ether. Die Etherphase wird 2 mal mit verd. HCl gewaschen, anschließend über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Der verbleibende Rückstand wird umkristallisiert.

Weg E):

0,002 Mol 29

0,002 Mol 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU)

50 ml Benzol

29 wird in Benzol gelöst und nach Zugabe der entsprechenden Menge DBU 15 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wird mit verdünnter HCl versetzt und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Der verbleibende Rückstand wird umkristallisiert.

Weg F):

0,01 Mol 10

0,01 Mol Aldehyd

0,01 Mol DBU

100 ml Chloroform

10 wird in Chloroform gelöst, mit den entsprechenden Mengen Aldehyd und DBU versetzt und 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von verdünnter HCl wird die organische Phase abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der verbleibende Rückstand wird umkristallisiert.

Weg G):

0,005 Mol 32

0,01 Mol Lithiumdiisopropylamid (LDA)

0,0075 Mol Aldehyd

Man verfährt wie bei der allgemeinen Darstellung für 15 (s.S. 138); anstelle von 10 wird 32 eingesetzt.

Weg H):

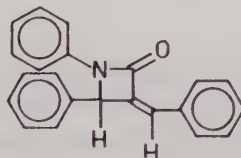
0,002 Mol 29

0,05 Mol Amin

30 ml THF

29 wird in 30 ml THF gelöst und mit 0,05 Mol Ethylamin (70 % in H₂O), n-Propylamin, Diethylamin oder Piperidin entweder 2 Stunden unter Rückfluß gekocht oder 24 Stunden bei Raumtemperatur belassen. In dieser Zeit fällt das entsprechende Amin·HCl aus. Nach Abtrennung des Niederschlags wird das Filtrat im Vakuum eingeeengt und der Rückstand umkristallisiert.

(Z) 3-Benzyliden-1,4-diphenyl-2-azetanon (16a)



Darstellung: (s.S.149ff.)

Weg D) Ausbeute: $\approx 10\%$ ($^1\text{H-NMR}$, Rohprodukt)

Weg B) Ansatz: 0,01 Mol 15a;

0,01 Mol F_3CSOCl_2

Reaktionszeit: 8 Std. Rückfluß

Ausbeute: 0,93 g (30 % d.Th.)

Schmp.: 334-335 $^\circ\text{C}$ (Acetonitril) farblose Kristalle

Analyse: $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{NO}$ (311,4)

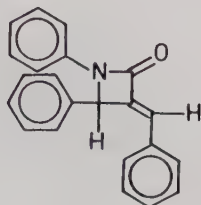
Ber.: 84,85 % C 5,50 % H 4,50 % N

Gef.: 84,57 % C 5,53 % H 4,43 % N

IR (KBr): 3060, 3030, 2920, 2850, 1715 (CO), 1590,
1490, 1370, 1340, 1120, 830, 750, 720,
680 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 5,4 (s, 1H, HC-4); 6,28 (s, 1H, olef.);
6,98-7,64 (m, 13H, arom.); 7,98 (m, 2H, arom.)

(E) 3-Benzyliden-1,4-diphenyl-2-azetanon (16a)



Darstellung: (149ff.)

Weg H): Umsetzung von 29a mit Ethylamin
Reaktionszeit: 24 Stunden Raumtemperatur

Ausbeute: 0,5 g (80 % d.Th.) farblose Kristalle

Schmp.: 208-210°C (Aceton/CHCl₃, 2:1)

Analyse: C₂₂H₁₇NO (311,4)

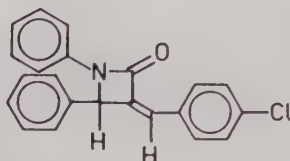
Ber.: 84,86 % C 5,50 % H 4,50 % N

Gef.: 84,58 % C 5,59 % H 4,70 % N

IR (KBr): 3095, 3060, 3025, 2930, 2850, 1725 (CO),
1680 (C=C), 1595, 1500, 1370, 1350, 1140,
765, 750, 705, 690 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃): 5,65 (d, 1H, HC-4); 7,05 (d, 1H, olef.);
6,86-7,52 (m, 15H, arom.)

(Z) 3-(4-Chlorbenzyliden)-1,4-diphenyl-2-azetanon (16b)



Darstellung: (s.S.149ff.)

Weg D): Ausbeute 0,05 g (7 % d.Th.)

Weg E): Ausbeute $\approx$ 5 % ($^1\text{H-NMR}$, Rohprodukt)

Weg A): Ansatz: 0,01 Mol 15b

0,02 Mol Tosylchlorid

Reaktionszeit: 20 Stunden Rückfluß

Ausbeute: 0,69 g (20 % d.Th.) farblose Kristalle

Schmp.: 225-227°C (CCl_4)

Analyse: $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{NOCl}$ (345,8) $M^+ = 345$ (MS)

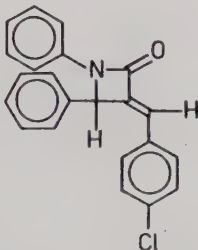
Ber.: 76,41 % C 4,66 % H 4,05 % N 10,25 % Cl

Gef.: 76,12 % C 4,52 % H 4,25 % N 10,32 % Cl

IR (KBr): 3080, 3060, 3020, 2960, 2920, 1725 (CO),
1595, 1490, 1375, 1350, 1130, 1090, 900,
840, 815, 750, 695, 680 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 5,38 (s, 1H, HC-4); 6,23 (s, 1H, olef.);
6,9-7,5 (m, 12H, arom.); 7,92 (d, 2H, arom.)

(E) 3-(4-Chlorbenzyliden)-1,4-diphenyl-2-azetanon (16b)



Darstellung: (s.S.149ff.)

Weg H): 1. Umsetzung von 0,002 Mol 29b mit 0,1 Mol Diethylamin,

Reaktionszeit: 2 Stunden Rückfluß

Ausbeute: 0,4 g (58 % d.Th.)

2. Umsetzung von 0,002 Mol 29b mit 0,05 Mol Diethylamin oder Piperidin

Reaktionszeit: 24 bzw. 3 Stunden Raumtemperatur

Ausbeute: 0,21 g (30 % d.Th.) bzw.

0,3 g (43 % d.Th.)

3. Umsetzung von 0,002 Mol 29b mit 0,08 Mol n-Propylamin

Reaktionszeit: 3 Stunden Raumtemperatur

Ausbeute: 0,58 g (84 % d.Th.) farblose Kristalle

Schmp.: 241-242°C (Aceton/CHCl₃, 1:1)

Analyse: C₂₂H₁₆NOCl (345,8)

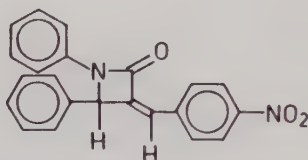
Ber.: 76,41 % C 4,66 % H 4,05 % N 10,25 % Cl

Gef.: 76,12 % C 4,71 % H 4,20 % N 10,45 % Cl

IR (KBr): 3090, 3070, 3040, 2980, 2930, 1725 (CO),
1680 (C=C), 1600, 1500, 1370, 1355, 1140,
1100, 820, 770, 755, 730, 700, 690 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃): 5,69 (d, 1H, HC-4); 7,12 (d, 1H, olef.);
7,14-7,82 (m, 14H, arom.)

(Z) 3-(4-Nitrobenzyliden)-1,4-diphenyl-2-azetanon (16c)



Darstellung: (s.S.149ff.)

Weg F): Ausbeute: 0,35 g (10 % d.Th.)

Weg A): Ansatz: 0,01 Mol 15c

0,02 Mol Tosylchlorid

Reaktionszeit: 6 Stunden Rückfluß

Ausbeute: 1,78 g (50 % d.Th.)

Weg G): Ansatz: 0,005 Mol 32

0,01 Mol LDA

0,0075 Mol 4-Nitrobenzaldehyd

Ausbeute: 1,1 g (32 % d.Th.)

Weg B): Ansatz: 0,005 Mol 15c

0,005 Mol F_3CSOCl_2

Reaktionszeit: 2 Stunden Rückfluß

Ausbeute: 0,9 g (50 % d.Th.) intensiv gelbgefärbte
Kristalle

Schmp.: 166-168°C (Methanol)

Analyse: $C_{22}H_{16}N_2O_3$ (356,4) $M^+ = 356$ (MS)

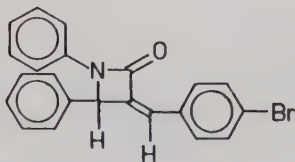
Ber.: 74,15 % C 4,53 % H 7,86 % N

Gef.: 74,22 % C 4,55 % H 7,74 % N

IR (KBr): 3110, 3050, 3020, 2940, 2850, 1720 (CO),
1600, 1515, 1495, 1380, 1340, 1130, 1110, 900,
850, 815, 750, 730, 700, 685 cm^{-1}

1H -NMR ($CDCl_3$): 5,42 (s, 1H, HC-4); 6,31 (s, 1H, olef.);
6,76-7,75 (m, 10H, arom.); 8,16 (m, 4H, arom.)

(Z) 3-(4-Brombenzyliden)-1,4-diphenyl-2-azetanon (16d)



Darstellung: (s.S.149ff.)

Weg A): Ansatz: 0,005 Mol 15d

0,01 Mol Tosylchlorid

Reaktionszeit: 5 Stunden Rückfluß

Ausbeute: 0,98 g (50 % d.Th.) farblose Kristalle

Schmp.: 250-251°C (Aceton)

Analyse: $C_{22}H_{16}NOBr$ (390,3)

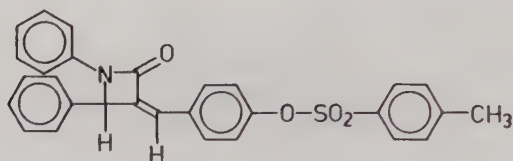
Ber.: 76,70 % C 4,13 % H 3,60 % N 20,47 % Br

Gef.: 76,42 % C 4,17 % H 3,48 % N 20,26 % Br

IR (KBr): 3070, 3060, 3040, 2980, 2940, 1715 (CO),
1590, 1480, 1445, 1370, 1345, 1130, 1070,
1000, 890, 830, 820, 760, 745, 690, 680 cm^{-1}

1H -NMR ($CDCl_3/CF_3COOH$): 5,56 (s, 1H, HC-4); 6,42 (s,
(5:1) 1H, olef.); 6,98-8,1 (m, 14H, arom.)

(Z) 3-(4-Tosylbenzyliden)-1,4-diphenyl-2-azetanon (16e)



Darstellung: (s.S.149ff.)

Weg A): Ansatz: 0,01 Mol 15e

 0,02 Mol Tosylchlorid

 Reaktionszeit: 8 Stunden Rückfluß

Ausbeute: 0,72 g (15 % d.Th.) farblose Kristalle

Schmp.: 198-200°C (Methanol)

Analyse: C₂₉H₂₃NO₄S (481,55)

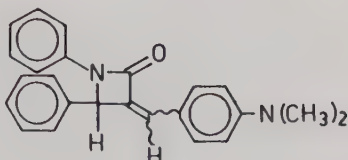
Ber.: 72,33 % C 4,81 % H 2,91 % N

Gef.: 72,04 % C 4,72 % H 3,15 % N

IR (KBr): 3060, 3040, 2920, 1720 (CO), 1590, 1490,
 1370 (SO₂), 1150 (SO₂), 850, 740, 700,
 680 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃): 2,42 (s, 3H, CH₃); 5,3 (s, 1H, HC-4);
 6,15 (s, 1H, olef.); 6,78-8,0 (m, 18H, arom.)

(E/Z) 3-(4-Dimethylaminobenzyliden)-1,4-diphenyl-
2-azetanon (16f)



Darstellung: (s.S.149ff.)

Weg A): Ausbeute: 1,4 g (80 % d.Th.) Gemisch E/Z

Weg G): Ausbeute: 1,1 g (62 % d.Th.) Gemisch E/Z

Weg C): Ansatz: 0,01 Mol 15f

Ausbeute: 2,5 g (70 % d.Th.) Gemisch E/Z
feine gelbe Kristalle

Schmp.: 212-213°C (Aceton)

Analyse: C₂₄H₂₂N₂O (354,5)

Ber.: 81,33 % C 6,26 % H 7,90 % N

Gef.: 81,04 % C 6,23 % H 7,73 % N

IR (KBr): 3070, 3040, 2970, 2910, 2860, 1715 (CO),
1680 (C=C), 1610, 1505, 1375, 1355, 1250,
1120, 830, 755, 700, 690 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃): 2,92 (s, 6H, CH₃); 3,0 (s, 6H, CH₃);
(250 MHz) 5,3 (s, 1H, HC-4); 5,62 (s, 1H, HC-4);
6,17 (s, 1H, olef.); 6,4 (s, 1H, olef.);
6,56-7,98 (m, 14H, arom.)

E- und Z-Form in unterschiedlichem Verhältnis

Durch fraktionierendes Umkristallisieren aus Aceton/
Methanol gelingt es, die beiden Isomere zu trennen:

Z-Form:

Schmp.: 243-244°C (Methanol/Aceton, 2:1)

IR (KBr): 3070, 3040, 2925, 2900, 2860, 2815, 1710 (CO),
1670 (C=C,w), 1600, 1375, 1350, 1195, 1120,
840, 775, 755, 700, 690 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃): 3,0 (s, 6H, CH₃); 5,3 (s, 1H, HC-4);
6,17 (s, 1H, olef.); 6,56-7,98 (m, 14H, arom.)

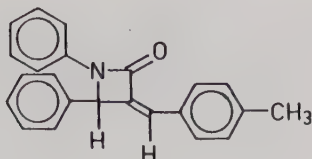
E-Form:

Schmp.: 232-233°C (Methanol/Aceton, 1:2)

IR (KBr): 3060, 3025, 2960, 2900, 2860, 2810, 1710 (CO),
1670 (C=C,s), 1600, 1530, 1495, 1370, 1350,
1190, 1120, 825, 750, 700, 690 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃): 2,92 (s, 6H, CH₃); 5,62 (s, 1H, HC-4);
7,1 (s, 1H, olef.); 6,65-7,98 (m, 14H, arom.)

(Z) 3-(4-Methylbenzyliden)-1,4-diphenyl-2-azetanon (16g)



Darstellung: (s.S.149ff.)

Weg B): Ansatz: 0,005 Mol 15g

Reaktionszeit: 7 Stunden Rückfluß

Ausbeute: 0,41 g (25 % d.Th.) farblose Kristalle

Schmp.: 254-255°C (Aceton)

Analyse: C₂₃H₁₉NO (325,4)

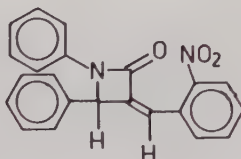
Ber.: 84,89 % C 5,89 % H 4,30 % N

Gef.: 84,85 % C 5,86 % H 4,42 % N

IR (KBr): 3090, 3060, 3030, 2920, 2860, 1715 (CO),
1590, 1495, 1360, 1340, 1120, 830, 750,
695 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃/CF₃COOH): 2,22 (s, 3H, CH₃); 5,46 (s,
(10:1) 1H, HC-4); 6,38 (s, 1H, olef.); 6,98-8,06
(m, 14H, arom.)

(Z) 3-(2-Nitrobenzyliden)-1,4-diphenyl-2-azetanon (16h)



Darstellung: (s.S.149ff.)

Weg A): Ansatz: 0,005 Mol 15h

0,01 Mol Tosylchlorid

Reaktionszeit: 18 Stunden Rückfluß

Ausbeute: 1 g (60 % d.Th.) gelbe glitzernde Kristalle

Schmp.: 149-150°C (Methanol)

Analyse: C₂₂H₁₆N₂O₃ (356,4)

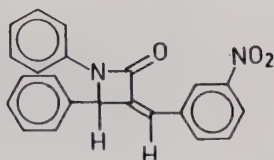
Ber.: 74,15 % C 4,53 % H 7,86 % N

Gef.: 74,09 % C 4,63 % H 7,97 % N

IR (KBr): 3080, 3040, 2930, 2850, 1720 (CO), 1590,
1510, 1495, 1370, 1335, 1125, 845, 825, 745,
720, 690 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃/DMSO-d₆): 5,54 (s, 1H, HC-4); 6,84 (s,
(10:1) 1H, olef.); 6,88-8,06 (m, 13H, arom.); 8,45
(m, 1H, arom.)

(Z) 3-(3-Nitrobenzyliden)-1,4-diphenyl-2-azetanon (16i)



Darstellung: (s.S.149ff.)

Weg A): Ansatz: 0,005 Mol 15i

 0,01 Mol Tosylchlorid

 Reaktionszeit: 8 Stunden Rückfluß

Ausbeute: 0,9 g (50 % d.Th.) schwach gelbliche
 Kristalle

Schmp.: 156-158°C (Methanol)

Analyse: C₂₂H₁₆N₂O₃ (356,4)

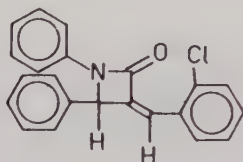
Ber.: 74,15 % C 4,53 % H 7,86 % N

Gef.: 73,90 % C 4,46 % H 7,82 % N

IR (KBr): 3065, 3035, 2930, 2870, 1725 (CO), 1590,
 1520, 1490, 1370, 1340, 1120, 830, 745,
 720, 680 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃): 5,45 (s, 1H, HC-4); 6,35 (s, 1H, olef.);
 6,92-8,78 (m, 14H; arom.)

(Z) 3-(2-Chlorbenzyliden)-1,4-diphenyl-2-azetanon (16k)



Darstellung: (s.S.149ff.)

Weg G): Ansatz: 0,005 Mol 32

0,01 Mol LDA

0,075 Mol 2-Chlorbenzaldehyd

Ausbeute: 1,4 g (80 % d.Th.)

Weg A): Ansatz: 0,005 Mol 15k

0,01 Mol Tosylchlorid

Reaktionszeit: 18 Stunden Rückfluß

Ausbeute: 0,35 g (20 % d.Th.) farblose Kristalle

Schmp.: 188-190°C (Methanol/Aceton, 10:1)

Analyse: C₂₂H₁₆NOCl (345,9)

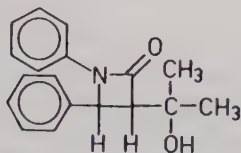
Ber.: 76,41 % C 4,66 % H 4,05 % N 10,25 % Cl

Gef.: 76,13 % C 4,70 % H 4,25 % N 10,40 % Cl

IR (KBr): 3070, 3040, 2940, 2860, 1715 (CO), 1590,
1500, 1375, 1340, 1125, 1040, 900, 750,
690 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃/DMSO-d₆): 5,48 (s, 1H, HC-4); 6,76 (s,
(5:1) 1H, olef.); 6,92-7,58 (m, 13H, arom.);
8,68 (m, 1H, arom.)

3-(α -Hydroxyisopropyl)-1,4-diphenyl-2-azetanon (20) ³³⁾



Darstellung: nach der allgemeinen Vorschrift zur
Darstellung von 15 (s.S.138).

Ansatz: 0,01 Mol 10

0,01 Mol LDA

0,1 Mol Aceton

Reaktionszeit: 30 Minuten -78°C

Ausbeute: 1,5 g (42 % d.Th.) Lit.: 58 %

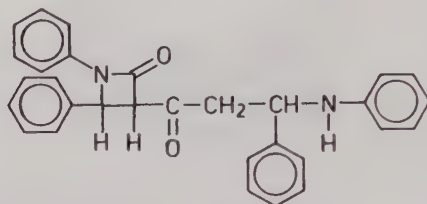
Schmp.: $149-150^{\circ}\text{C}$ (CHCl_3 /Petrolether)

Lit.: $148-149,5^{\circ}\text{C}$

IR (KBr): 3460 (OH), 3080, 3060, 3020, 2960, 2920,
1720 (CO), 1600, 1490, 1450, 1370, 750,
690, 685 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,45 (s, 3H, CH_3); 1,46 (s, 3H, CH_3);
2,26 (b, 1H, OH); 3,13 (d, 1H, HC-3);
5,03 (d, 1H, HC-4); 6,76-7,52 (m, 10H, arom.)

3-(3-Phenyl-3-phenylamino-1-oxopropyl)-1,4-
diphenyl-2-azetanon (21) ³³⁾



Zu einer Lösung von 6 g (0,006 Mol) Lithiumisopropylamid (10%ige Lösung in Hexan) wird bei -78°C eine Lösung von 1,1 g (0,005 Mol) 10 in 50 ml THF zugegeben und nach 10 Minuten langsam auf Raumtemperatur erwärmt (ca. 20 Minuten). Der Ansatz wird in Wasser geschüttet, mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt und nach Abtrennen der organischen Phase über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der verbleibende Rückstand wird aus Pentan/ CH_2Cl_2 oder Methanol umkristallisiert.

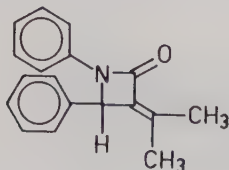
Ausbeute: 1,2 g (55 % d.Th.) Lit.: 27 %

Schmp.: $182-183^{\circ}\text{C}$ (Methanol) Lit.: $182-183^{\circ}\text{C}$
(Et/ CH_2Cl_2)

IR (KBr): 3380 (NH), 3040, 3020, 2960, 2920,
1740 (Lactam-CO), 1710 (CO), 1600, 1490,
1360, 1145, 750, 690 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 2,78-3,48 (m, 2H, CH_2), 4,57 (d, 1H, HC-3); 4,72-5,08 (m, 1H, CH); 5,42 (d, 1H, HC-4); 6,06 (d, 1H, NH); 6,3-7,58 (m, 20H, arom.)

3-Propyliden-1,4-diphenyl-2-azetanon (22)



280 mg (0,001 Mol) 20 werden in 100 ml Pyridin gelöst und bei Raumtemperatur mit 2 ml Thionylchlorid versetzt. Man rührt 1 Stunde im Eisbad und anschließend noch eine weitere Stunde bei Raumtemperatur. Nach Hydrolyse mit Eiswasser erhält man einen Niederschlag, der nach Abtrennung mit Wasser gewaschen wird und nach dem Trocknen aus Methanol umkristallisiert werden kann.

Ausbeute: 0,2 g (75 % d.Th.) feine farblose Nadeln

Schmp.: 196-198°C (Methanol)

Analyse: C₁₈H₁₇NO (263,3)

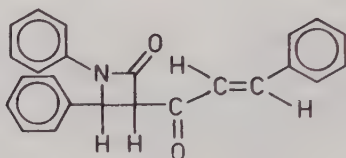
Ber.: 82,10 % C 6,51 % H 5,32 % N

Gef.: 81,81 % C 6,56 % H 5,24 % N

IR (KBr): 3080, 3060, 3040, 2970, 2930, 2910,
1720 (CO), 1595, 1490, 1450, 1370, 1120,
840, 785, 775, 750, 730, 600, 580 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃): 1,4 (s, 3H, CH₃ transoid); 2,13 (s, 3H, CH₃ cisoid); 5,33 (s, 1H, HC-4);
6,9-7,66 (m, 10H, arom.)

(E) 3-Cinnamoyl-1,4-diphenyl-2-azetanon (23)



2,2 g (0,005 Mol) 21 werden in 50 ml Eisessig 5 Minuten unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen gießt man in Eiswasser und neutralisiert mit NaHCO_3 . Es entsteht ein gelblicher Niederschlag, der aus Isopropanol umkristallisiert wird.

Ausbeute: 1,5 g (85 % d.Th.) feine gelbliche Kristalle

Schmp.: 129-130°C (Isopropanol o. Methanol)

Analyse: $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ (353,4)

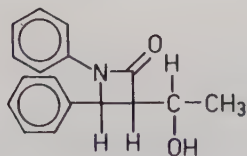
Ber.: 81,57 % C 5,42 % H 3,69 % N

Gef.: 80,72 % C 5,33 % H 3,91 % N

IR (KBr): 3070, 3065, 3020, 2960, 2940, 2930, 1745 (Lactam-CO), 1655 (CO), 1630 (C=C), 1600, 1495, 1390, 1320, 1270, 1120, 965, 755, 740, 700, 685 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 4,43 (d, 1H, HC-4); 5,6 (d, 1H, HC-3); 6,8-7,93 (m, 16H, 14arom. + 2H olef.)

3-(α -Hydroxyethyl)-1,4-diphenyl-2-azetanon (24)



Darstellung: nach der allgemeinen Vorschrift für 15
(s.S. 138).

Ansatz: 0,01 Mol 10
0,05 Mol Acetaldehyd

Ausbeute: 1,86 g (70 % d.Th.) Isomerengemisch,
farblose Kristalle

Schmp.: 133-135°C (Xylol)

Analyse: C₁₇H₁₇NO₂ (267,3)

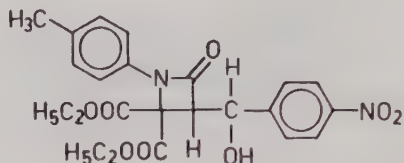
Ber.: 76,38 % C 6,41 % H 5,24 % N

Gef.: 76,10 % C 6,50 % H 4,98 % N

IR (KBr): 3420 (OH), 3060, 3020, 2970, 2930,
1730 (Lactam-CO), 1600, 1500, 1375, 1130,
750, 695, 685 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃): erythro-Form: 1,41 (d, 3H, CH₃);
(250 MHz) 2,48 (d, 1H, OH); 3,15 (dd, 1H, HC-3);
4,25 (m, 1H, HC- α); 4,9 (d, 1H, HC-4);
6,96-7,5 (m, 10H, arom.)
threo-Form: 1,36 (d, 3H, CH₃); 2,43 (d, 1H,
OH); 3,12 (dd, 1H, HC-3); 4,36 (m, 1H, HC- α);
5,14 (d, 1H, HC-4); 6,96-7,5 (m, 10H, arom.)
Verhältnis threo : erythro = 2 : 3

Diethyl 3-(α -hydroxy-4-nitrobenzyl)-1-(4-methylphenyl)-2-oxo-4,4-azetandicarboxylat (25)



Darstellung:

Umsetzung von 11 mit 4-Nitrobenzaldehyd nach der allgemeinen Vorschrift für 15 (s.S.138).

Ansatz: 0,005 Mol 11
 0,0075 Mol 4-Nitrobenzaldehyd
 0,01 Mol LDA

Reaktionszeit: 1 Stunde -78°C

Ausbeute: 0,9 g (39 % d.Th.) farblose Kristalle

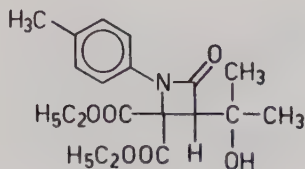
Schmp.: 154°C Zers. (Ethanol)

$\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_8$ (456,5)

IR (KBr): 3430 (OH), 3080, 3040, 2980, 2920,
 1740 (Ester + Lactam-CO), 1620, 1510 (NO_2 as),
 1340 (NO_2 sy), 1250, 1040, 810 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO-}d_6$): 1,12 (t, 6H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 2,27
 (1:1) (s, 3H, CH_3); 3,24-4,28 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ +
 1H, HC-3 + 1H, OH); 5,42 (b, 1H, HC- α); 7,3
 (q, 4H, arom.); 8,0 (q, 4H, Nitro-arom.)

Diethyl 3-(α -hydroxyisopropyl)-1-(4-methylphenyl)-
2-oxo-4,4-azetandicarboxylat (26)



Darstellung:

Umsetzung von 11 mit Aceton nach der allgemeinen
 Vorschrift für 15 (s.S.138).

Ansatz: 0,005 Mol 11
 0,02 Mol Aceton
 0,01 Mol LDA

Reaktionszeit: 1 Stunde -78°C

Ausbeute: 0,3 g (8 % d.Th.) farblose Kristalle

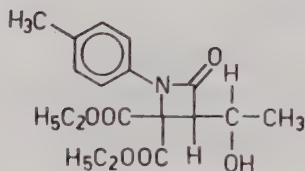
Schmp.: $198-200^{\circ}\text{C}$ (Aceton)

$\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_6$ (363,4)

IR (KBr): 3420 (OH), 2980, 2930, 1740 (Ester + Lactam-
 CO), 1650, 1510, 1370, 1190, 1040, 810 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO-}d_6$): 1,24 (t, 6H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$);
 (1:3) 1,3 (s, 6H, CH_3); 2,24 (s, 3H, CH_3); 3,38
 (b, 1H, OH); 3,49 (s, 1H, HC-4); 4,16 (q,
 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 7,26 (q, 4H, arom.)

Diethyl 3-(α -hydroxyethyl)-1-(4-methylphenyl)-
2-oxo-4,4-azetandicarboxylat (27)



Darstellung:

Umsetzung von 11 mit Acetaldehyd nach der allgemeinen
Vorschrift für 15 (s.S.138).

Ansatz: 0,005 Mol 11
0,05 Mol Acetaldehyd
0,01 Mol LDA

Reaktionszeit: 1 Stunde -78°C

Ausbeute: 0,4 g (12 % d.Th.) farblose Kristalle

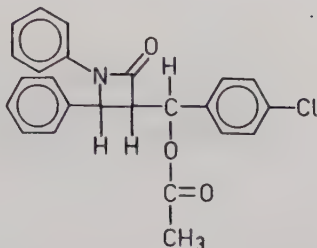
Schmp.: $196-198^{\circ}\text{C}$ (Methanol/Ether, 1:1)

$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_6$ (349,3)

IR (KBr): 3430 (OH), 3160, 2980, 2920, 2860,
1750 (Ester-CO), 1745 (Lactam-CO), 1620,
1500, 1370, 1240, 1170, 1120, 1080, 1020,
810 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$): 1,24 (m, 9H, $\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{CH}}_3$ + $\text{CH}_3\text{-}$
(1:1) $\text{C-}\alpha$); 2,27 (s, 3H, CH_3); 3,36 (b, 1H, OH);
3,3-4,2 (m, 5H, HC-3 + $\underline{\text{CH}}_2\text{-CH}_3$); 6,42 (b,
1H, HC- α); 7,24 (q, 4H, arom.)

3-(α -Acetoxy-4-chlorbenzyl)-1,4-diphenyl-2-azetanon (28)



0,9 g (0,0025 Mol) 15b werden in 50 ml einer Mischung aus Eisessig/Acetanhydrid, 10:1 eine Stunde unter Rückfluß gekocht. Die nach dem Abkühlen abgeschiedenen Kristalle werden abgesaugt und umkristallisiert.

Ausbeute: 0,73 g (72 % d.Th.) feine farblose Kristalle

Schmp.: 165-166°C (Eisessig)

Analyse: $C_{24}H_{20}NO_3Cl$ (405,9)

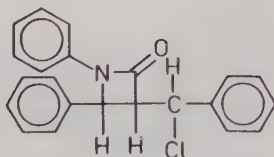
Ber.: 71,02 % C 4,96 % H 3,45 % N 8,73 % Cl

Gef.: 71,03 % C 5,04 % H 3,65 % N 8,57 % Cl

IR (KBr): 3060, 3030, 2920, 1760 (CO), 1735 (Lactam-CO),
1600, 1500, 1385, 1230, 750, 690 cm^{-1}

1H -NMR ($CDCl_3$): 2,13 (s, 3H, CH_3); 3,6 (dd, 1H, HC-3);
5,03 (d, 1H, HC-4); 6,53 (d, 1H, HC- α);
7,0-7,93 (m, 14H, arom.)

3-(α -Chlorbenzyl)-1,4-diphenyl-2-azetanon (29a)



1,8 g (0,005 Mol) 15a werden in 100 ml Chloroform gelöst und mit 12 g (0,05 Mol) Thionylchlorid versetzt und zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Reaktionsansatz wird im Vakuum eingeeengt und der verbleibende ölige Rückstand durch Zugabe von wenig Ether oder Methanol ausgefällt und aus einem geeigneten Lösungsmittel umkristallisiert.

Ausbeute: 1,25 g (72 % d.Th.) farblose Kristalle

Schmp.: 124-125°C (Methanol)

Analyse: C₂₂H₁₈NOCl (347,8)

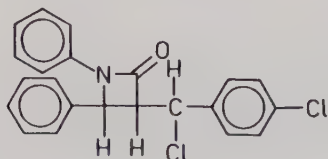
Ber.: 75,97 % C 5,22 % H 4,03 % N 10,19 % Cl

Gef.: 75,71 % C 5,21 % H 4,15 % N 10,30 % Cl

IR (KBr): 3060, 3020, 2920, 1750 (CO), 1580, 1490, 1440, 1370, 1140, 740, 680 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃): 3,68 (dd, 1H, HC-3); 5,16 (d, 1H, HC-4); 5,43 (d, 1H, HC- α); 6,82-7,48 (m, 15H, arom.)

3-(α ,4-Dichlorbenzyl)-1,4-diphenyl-2-azetanon (29b)



Darstellung⁺⁾ : wie 29a (s.S.173)

Ansatz: 0,005 Mol 15b

Reaktionszeit: 4 Stunden Raumtemperatur

Ausbeute: 1,62 g (85 % d.Th.) farblose Kristalle

Schmp.: 138-140°C (Ethanol)

Analyse: C₂₂H₁₇NOCl₂ (382,3)

Ber.: 69,12 % C 4,48 % H 3,66 % N 18,55 % Cl

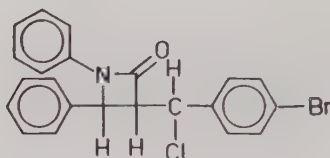
Gef.: 68,85 % C 4,50 % H 3,57 % N 18,42 % Cl

IR (KBr): 3080, 3060, 3020, 2930, 1740 (CO), 1600,
1590, 1450, 1380, 1150, 1090, 1015, 795,
750, 690 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃): 3,66 (dd, 1H, HC-3); 5,13 (d, 1H, HC-4);
5,36 (d, 1H, HC- α); 7,0-7,54 (m, 14H, arom.)

⁺⁾ Ein identisches Produkt erhält man bei der Umsetzung
in Pyridin, bei einer Reaktionszeit von 1,5 Stunden.
Ausbeute: 15 %

3-(α -Chlor-4-brombenzyl)-1,4-diphenyl-2-azetanon (29d)



Darstellung: wie 29a (s.S.173)

Ansatz: 0,005 Mol 15d

Reaktionszeit: 48 Stunden Raumtemperatur

Ausbeute: 1,28 g (60 % d.Th.) farblose glitzernde
Kristalle

Schmp.: 163-165°C (Methanol/Aceton)

Analyse: C₂₂H₁₇NOBrCl (426,7)

Ber.: 61,92 % C 4,02 % H 3,28 % N

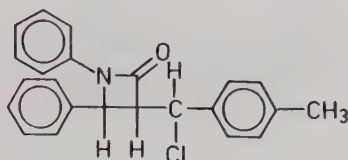
Gef.: 61,66 % C 3,97 % H 3,38 % N

IR (KBr): 3060, 3040, 2930, 1750 (CO), 1590, 1490,
1370, 1140, 1000, 750, 685 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃): 3,63 (dd, 1H, HC-3); 5,08 (d, 1H,
HC-4); 5,3 (d, 1H, HC- α); 6,86-7,6 (m,
14H, arom.)

3-(α -Chlor-4-methylbenzyl)-1,4-diphenyl-2-azetanon

(29g)



Darstellung: wie 29a (s.S.173)

Ansatz: 0,005 Mol 15g

Reaktionszeit: 24 Stunden Raumtemperatur

Ausbeute: 1,45 g (80 % d.Th.) feine farblose Kristalle

Schmp.: 143-144°C (Methanol/Aceton)

Analyse: C₂₃H₂₀NOCl (361,9)

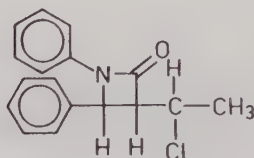
Ber.: 76,34 % C 5,47 % H 3,87 % N 9,80 % Cl

Gef.: 76,02 % C 5,42 % H 3,99 % N 9,96 % Cl

IR (KBr): 3070, 3030, 2925, 2860, 1740 (CO), 1590,
1495, 1450, 1380, 1140, 780, 750, 685 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃): 2,3 (s, 3H, CH₃); 3,7 (dd, 1H, HC-3);
5,11 (d, 1H, HC-4); 5,38 (d, 1H, HC- α);
6,92-7,5 (m, 14H, arom.)

3-(α -Chlorethyl)-1,4-diphenyl-2-azetanon (20)



Darstellung:

Wie allgemeine Darstellung für 16, Weg B) (s.S.148)

Ansatz: 0,005 Mol 24
0,01 Mol F_3CSO_2Cl

Reaktionszeit: 7 Stunden Rückfluß

Ausbeute: 0,43 g (30 % d.Th.) Isomerengemisch
farblose feine Kristalle

Schmp.: 141-143°C (Methanol)

Analyse: $C_{17}H_{16}NOCl$ (285,8)

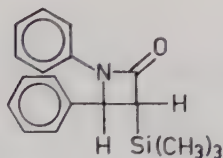
Ber.: 71,45 % C 5,64 % H 4,90 % N 12,41 % Cl

Gef.: 71,24 % C 5,59 % H 5,04 % N 12,30 % Cl

IR (KBr): 3080, 3065, 3020, 2980, 2960, 1730 (CO),
1580, 1490, 1440, 1370, 1340, 740, 695,
675 cm^{-1}

1H -NMR ($CDCl_3$): threo-Form: 1,73 (d, 3H, CH_3); 3,32
(250 MHz) (dd, 1H, HC-3); 4,47 (m, 1H, HC- α); 5,01
(d, 1H, HC-4); 7,03-7,75 (m, 10H, arom.)
erythro-Form: 1,74 (d, 3H, CH_3); 3,47 (dd,
1H, HC-3); 4,47 (m, 1H, HC- α); 5,01 (d,
1H, HC-4); 7,03-7,75 (m, 10H, arom.)
Verhältnis threo : erythro = 6 : 1

(trans) 3-Trimethylsilyl-1,4-diphenyl-2-azetanon (32a)



Die Reaktion wird unter Stickstoff durchgeführt und die Apparatur vor Beginn abgeflammt. Es wird trockenes THF verwendet.

Zu einer Lösung von 4 g (0,02 Mol) Lithiumdiisopropylamid (LDA) in 10 ml trockenem THF wird bei -78°C eine ebenfalls auf -78°C gekühlte Lösung von 2,2 g (0,01 Mol) 10 in 100 ml THF unter Rühren zugetropft. Nach 5 Minuten werden 6 g (0,05 Mol) Trimethylchlorsilan hinzugefügt. Es wird 1 Stunde bei -78°C weitergerührt und anschließend sofort in 200 ml einer gesättigten Natriumchloridlösung gegeben. Nach Abtrennen der organischen Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Der verbleibende Rückstand wird umkristallisiert.

Ausbeute: 2 g (68 % d.Th.)

Schmp.: $142-144^{\circ}$ (Methanol) farblose Kristalle

Analyse: $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NOSi}$ (295,5)

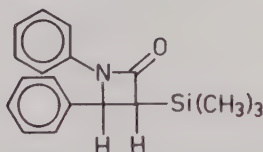
Ber.: 73,18 % C 7,17 % H 4,74 % N

Gef.: 73,20 % C 7,13 % H 4,55 % N

IR (KBr): 3060, 3030, 2960, 2925, 2900, 2870, 1725 (CO)
1590, 1490, 1445, 1370, 1350, 1240, 1150,
1090, 1060, 840, 740, 680 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0,22 (s, 9H, CH_3); 2,74 (d, 1H, HC-3);
4,74 (d, 1H, HC- α); 6,9-7,5 (m, 10H, arom.)

(cis) 3-Trimethylsilyl-1,4-diphenyl-2-azetanon (32b)



Darstellung:

Wie 32a, aber doppelter Ansatz bei gleicher Reaktionszeit.

Ansatz: 0,02 Mol 10
0,04 Mol LDA
0,1 Mol Trimethylchlorsilan

Ausbeute: 2,3 g (78 % d.Th.) glänzende plättchenförmige Kristalle

Schmp.: 149-151°C (Methanol)

Analyse: $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NOSi}$ (295,5)

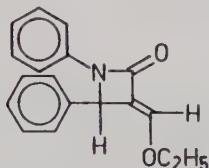
Ber.: 73,18 % C 7,16 % H 4,74 % N

Gef.: 73,96 % C 7,15 % H 4,83 % N

IR (KBr): 3070, 3040, 2960, 2910, 1725 (CO), 1590,
1490, 1440, 1370, 1240, 1165, 1135, 840,
750, 680 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): - 0,14 (s, 9H, CH_3); 3,26 (d, 1H, HC-3);
5,14 (d, 1H, HC-4); 6,78-7,4 (m, 10H, arom.)

(E) 3-Ethoxymethyliden-1,4-diphenyl-2-azetanon (33)



Darstellung:

Wie Arylidenverbindungen 16, Weg G) (s.S. 149), durch Umsetzung von 32 mit Ameisensäureethylester.

Ansatz: 0,005 Mol 32a
 0,01 Mol LDA
 0,05 Mol Ameisensäureethylester

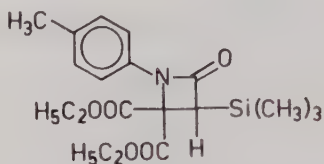
Ausbeute: 0,28 g (20 % d.Th.) farblose Kristalle

Schmp.: 141-143°C (Ethanol)

IR (KBr): 3090, 3060, 3030, 2990, 2940, 2900,
 1735 (CO), 1680 (C=C), 1590, 1490, 1370,
 1350, 1180, 1095, 870, 750, 690 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃): 1,14 (t, 3H, CH₂-CH₃); 3,81 (q, 2H, CH₂-CH₃); 5,46 (d, 1H, HC-4); 6,94 (d, 1H, olef.); 6,98-7,52 (m, 10H, arom.)

Diethyl 1-(4-methylphenyl)-2-oxo-3-trimethylsilyl-4,4-azetandicarboxylat (34)



Darstellung: wie 32 (s.S.178)

Ansatz: 0,01 Mol 11
 0,02 Mol LDA
 0,05 Mol $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$

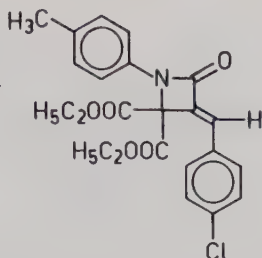
Reaktionszeit: 1 Stunde -78°C

Ausbeute: quantitativ (Rohprodukt)
 flüssig, schwachgelb, nicht destillierbar

IR (Film): 2980, 2950, 2920, 1750 (CO), 1600, 1500,
 1350, 1270, 1240, 1170, 1130, 1020, 840,
 800 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0,14 (s, 9H, CH_3); 1,24 (2t, 6H,
 $\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{CH}_3}$); 2,28 (s, 3H, CH_3); 3,48 (s, 1H,
 HC-3); 4,26 (2q, 4H, $\underline{\text{CH}_2}\text{-CH}_3$); 7,2 (q, 4H,
 arom.)

(E) Diethyl 3-(4-chlorbenzyliden)-1-(4-methylphenyl)-2-oxo-4,4-azetandicarboxylat (35a)



Darstellung:

Wie Arylidenverbindungen 16, Weg G) (s.S.151), durch Umsetzung von 34 mit p-Chlorbenzaldehyd.

Ansatz: 0,005 Mol 34
 0,01 Mol LDA
 0,0075 Mol p-Chlorbenzaldehyd

Reaktionszeit: 1 Stunde -78°C

Ausbeute: 1,4 g (56 % d.Th.) farblose Kristalle

Schmp.: $105-106^{\circ}\text{C}$ (Ethanol)

Analyse: $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{NO}_5\text{Cl}$ (427,9)

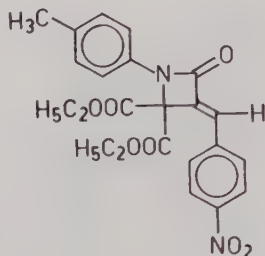
Ber.: 64,57 % C 5,18 % H 3,27 % N 8,29 % Cl

Gef.: 64,39 % C 5,16 % H 3,89 % N 8,54 % Cl

IR (KBr): 3060, 3040, 2980, 2940, 2890, 1750 (Lactam-CO), 1730 (Ester-CO), 1680 (C=C), 1600, 1580, 1500, 1480, 1345, 1240, 1150, 1070, 1050, 1000, 800 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,24 (t, 6H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 2,31 (s, 3H, CH_3); 4,3 (q, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 6,66 (s, 1H, olef.); 6,95-8,06 (m, 8H, arom.)

(E) Diethyl 1-(4-methylphenyl)-3-(4-nitrobenzyliden)-
2-oxo-4,4-azetandicarboxylat (35b)



Darstellung: wie 35a

Ansatz: 0,005 Mol 34

0,01 Mol LDA

0,0075 Mol p-Nitrobenzaldehyd

Reaktionszeit: 45 Minuten, - 78°C

Ausbeute: 1,53 g (70 % d.Th.) gelbe feine Kristalle

Schmp.: 142-144°C (Ethanol)

Analyse: C₂₃H₂₂N₂O₇ (438,3)

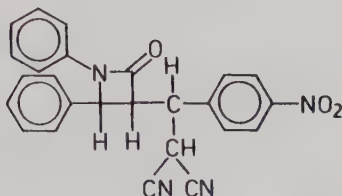
Ber.: 63,01 % C 5,06 % H 6,39 % N

Gef.: 62,83 % C 5,00 % H 6,49 % N

IR (KBr): 3100, 3060, 3040, 2980, 2940, 2850,
1750 (Lactam-CO), 1730 (Ester-CO), 1590,
1500, 1340, 1250, 1150, 1050, 1000, 840,
800, 710 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃): 1,26 (t, 6H, CH₂-CH₃); 2,34 (s, 3H, CH₃); 4,36 (q, 4H, CH₂-CH₃); 6,88 (s, 1H, olef.); 7,34 (q, 4H, arom.); 8,22 (b, 4H, arom.)

3-[2,2-Dicyano-1-(4-nitrophenylethyl)]-1,4-di-
phenyl-2-azetanon (36)



Zu einer Lösung von 0,53 g (0,01 Mol) Malonsäuredinitril in 30 ml Ethylenglykoldimethylether wird unter Rühren 0,24 g (0,01 Mol) Natriumhydrid zugegeben. Nach beendeter Wasserstoffentwicklung (ca. 10 Minuten) versetzt man mit einer Lösung von 1,8 g (0,005 Mol) 16c in 50 ml Ethylenglykoldimethylether. Der Reaktionsansatz wird 2 Tage bei Raumtemperatur belassen und anschließend mit Essigsäure angesäuert, mit Wasser versetzt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die organische Phase wird abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Es verbleibt ein öliges Rückstand, der auf Zusatz von wenig Ethanol auskristallisiert. Nach dem Umkristallisieren aus Acetonitril erhält man farblose Kristalle.

Ausbeute: 0,63 g (30 % d.Th.)

Schmp.: 235-237°C (Acetonitril) farblose Kristalle

Analyse: $C_{25}H_{18}N_4O_3$ (422,4)

Ber.: 71,08 % C 4,30 % H 13,26 % N

Gef.: 71,10 % C 4,39 % H 13,06 % N

IR (KBr): 3105, 3060, 3040, 2940, 2905, 1755 (CO), 1605, 1530 (NO₂as), 1500, 1455, 1380/1350 (NO₂sy), 850, 750, 700 cm⁻¹

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$, 3:1): 2,88 (m, 2H); 5,23 (s, 1H); 5,40 (s, 1H); 7,0-7,42 (m, 12H, arom.); 7,94 (d, 2H, arom.)

11. Literaturverzeichnis

1. H.T.Clarke, J.R.Johnson und R.Robinson, The Chemistry of Penicillin, Princeton University Press, 1949
2. E.P.Abraham, Quart.Rev. 21, 231 (1967)
3. R.Nagarajan, L.D.Boeck, M.Gorman, R.L.Hamill, C.E.Higgins, M.M.Hoehn, W.M.Stark und J.J.Whitney, J.Am.Chem.Soc. 22, 2308 (1971)
4. T.T.Howarth, A.G.Brown und T.J.King, J.Chem.Soc., Chem.Comm. 1976, 266
5. G.Albers-Schönberg, K.Hoogsteen und R.W.Ratcliffe, J.Am.Chem.Soc. 100, 6491 (1978)
6. T.Kikuchi und S.Ueyo, Tetrahedron Lett. 1965, 3473
7. W.W.Stuart, Nature (London) 229, 174 (1971)
8. T.Takita, Y.Muraoka, T.Yoshioka, A.Fujii, K.Maeda und H.Umezawa, J.Antibiot. 25, 755 (1972)
T.Takita, A.Fujii, T.Fukuoka und H.Umezawa, J.Antibiot. 26, 252 (1973)
9. M.Hashimoto, T.Komori und T.Kamija, J.Antibiot. 29, 890 (1976)
H.H.Wasserman und D.J.Hlasta, J.Am.Chem.Soc. 100, 6780 (1978)
H.H.Wasserman, D.J.Hlasta, A.W.Tremper und J.S.Wu, Tetrahedron Lett. 1979, 549
10. H.Staudinger, Liebigs Ann.Chem. 356, 51 (1907)
11. J.C.Sheehan und K.R.Henery-Logan, J.Am.Chem.Soc. 81, 5838 (1959)
12. F.E.King, J.Chem.Soc. 1949, 1318
13. S.A.Ballard und D.S.Melstrom, in Heterocyclic Compounds, Vol.1, Ed. R.C.Elderfield, John Wiley and Sons, New York, 1950, S.98ff.
14. J.C.Sheehan und E.J.Corey, Organic Reactions, 2, 388 (1957)
15. T.Wieland, in Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Bd.11/2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1958, S.518ff.

16. J.A.Moore, The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A.Weissberger, Editor, Vol.19, Part 2, John Wiley and Sons, New York, 1964, S.885ff.
17. R.Graf, Angew.Chem. 80, 179 (1968)
18. M.S.Manhas und A.K.Bose, Synthesis of Penicillin, Cephalosporin C, and Analogs, Marcel Dekker, Inc., New York, 1969
19. M.S.Manhas und A.K.Bose, B-Lactams, Natural and Synthetic, Wiley-Interscience, New York, 1971
20. A.K.Mukerjee und R.C.Scrivastava, Synthesis, 1973, 327ff.
21. A.K.Mukerjee und A.K.Singh, Synthesis, 1975, 547ff.
22. N.S.Isaacs Chem.Soc.Rev. 5, 181 (1976)
23. A.K.Mukerjee und A.K.Singh, Tetrahedron, 34, 1731ff. (1978)
24. E.Testa, L.Fontanella, G.F.Christiani und F.Fava, Liebig's Ann.Chem. 614, 158 (1958)
E.Testa, A.Bonati, G.Pagani und E.Gatti, ibid. 647, 92 (1961)
E.Testa, L.Fontanella und L.Mariani, ibid. 660, 135 (1963)
E.Testa, L.Fontanella und M.Bovara, ibid. 671, 97 (1964)
E.Testa und L.Fontanella, ibid. 671, 106 (1964)
E.Testa, L.Fontanella und V.Aresi, ibid. 673, 60 (1964)
25. H.C.O.Becker, U.Fratz, G.Klose und K.Heller, J.Prakt.Chem. 29, 142 (1965)
26. U.Ebner, Dissertation, Marburg/L. 1976
27. H.Schmelz, Dissertation, Marburg/L. 1978
28. K.B.Walter, Dissertation, Freiburg, in Vorbereitung
29. P.Lumbantoruan, Dissertation, Freiburg, in Vorbereitung

30. H.-H.Otto, Arch.Pharm.(Weinheim) 306, 463 (1973)
H.-H.Otto, Arch.Pharm.(Weinheim) 307, 367 (1974)
H.-H.Otto, Arch.Pharm.(Weinheim) 307, 423 (1974)
H.-H.Otto, Arch.Pharm.(Weinheim) 307, 445 (1974)
31. H.-H.Otto, Monatsh.Chem. 109, 681 (1978)
32. K.Kühlein und H.Jensen, Liebigs Ann.Chem. 369 (1974)
33. T.Durst und M.J.LeBelle, Can.J.Chem. 50, 3196 (1972)
34. E.J.Moriconi und J.F.Kelly, J.Am.Chem.Soc. 88,
3657 (1966)
35. E.J.Moriconi und J.F.Kelly, J.Org.Chem. 33, 3036
(1968) und ibid. 33, 3448 (1968)
36. M.Mori, K.Chiba, M.Okita und Y.Ban, J.Chem.Soc.,
Chem.Comm. 1979, 698
37. S.Kano, T.Ebata, K.Funaki und S.Shibuya, Synthesis,
1978, 746
38. Pure Appl.Chem. 51, 1959 (1979)
39. F.F.Blicke und W.A.Gould, J.Org.Chem. 23, 1102
(1958)
40. E.Testa, L.Fontanella, L.Mariani und G.Christiani,
Liebigs Ann.Chem. 639, 157 (1961)
41. J.C.Sheehan und A.K.Bose, J.Am.Chem.Soc. 72, 5158
(1950)
J.C.Sheehan und A.K.Bose, J.Am.Chem.Soc. 73, 1761
(1951)
42. I.L.Knunyants und N.P.Gambaryan, Izv.Akad.Nauk SSSR,
Otdel. Khim.Nauk 1955, 1037; C.A. 50, 1127 (1956)
43. A.D.Holley und R.W.Holley, J.Am.Chem.Soc. 73,
3172 (1951)
44. H.Gilman und M.Speeter, J.Am.Chem.Soc. 65, 2255
(1943)
45. G.M.Blackburn und J.D.Plackett, J.Chem.Soc.,
Perkin Trans.2 1366 (1972)
46. A.R.Butler, K.A.Freeman und D.E.Wright, Recent
Advances in the Chemistry of β -Lactam Antibiotics,
Ed. J.Elks, The Chemical Society, London 1977,
S.299

47. R.B.Woodward, The Chemistry of Penicillin, Princeton University Press, 1949, S.444
48. H.Staudinger, Chem.Ber. 50, 1037 (1917)
49. E.Ziegler, W.Ott und M.Riegler, Z.Naturforsch., Teil B 29 (9/10) 677 (1974) und ibid. Teil B 30 (3/4) 245 (1975)
50. B.G.Chatterjee, P.N.Moza und S.K.Roy, J.Org.Chem. 28, 1418 (1963)
51. H.B.Kagan, Stereochemistry, Vol.1, Georg Thieme Publishers, Stuttgart 1977
a) S.83ff. b) S.63ff. c) S.70 d) S.6 e) S.87
52. D.A.Johnson und D.Mania, Tetrahedron Lett., 1969, 267
53. L.M.Jackman und S.Sternhell, Applications of Nuklear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry, Pergamon Press, Braunschweig 1969
a) S.126 u. 132ff. b) S.216 c) S.291
54. B.Unterhalt, Organische Halbmikropräparate, Marburg/L. 1970, S.84
55. D.Johnson und H.Suschitzky, J.Chem.Soc., Perkin Trans.1 1062 (1976)
56. S.Kano, T.Ebata und S.Shibuya, Heterocycles 4, 1649 (1976)
57. H.O.House, Modern Synthetic Reactions, W.A.Benjamin, Menlo Park, 1972
a) S.629ff. b) S.595ff.
58. O.Bayer, Methoden der Organischen Chemie, Houben-Weyl, Bd.7/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1954, S.76ff.
59. L.Knorr, Liebigs Ann.Chem. 238, 137 (1887)
60. H.L.Wehrmeister, J.Org.Chem. 27, 4418 (1962)
61. A.Mustafa, M.I.Ali und A.A.El-Sayed, Liebigs Ann.Chem. 739, 63 (1970)
62. W.Lehnert, Tetrahedron Lett. 1970, 4723
63. W.Lehnert, Tetrahedron, 28, 663 (1972)
64. W.Lehnert, Tetrahedron, 29, 635 (1973)

65. G.Tacconi, Farmaco (Pavia), Ed.Sci. 20, 902 (1965);
C.A. 64, 8121 (1966)
66. G.N.Walker, R.T.Smith und B.N.Weaver, J.Med.Chem.
8, 626 (1965)
67. H.v.Dobeneck und F.Schnierle, Chem.Ber. 100, 647 (1967)
68. G.Papperlardo, G.Tornetta und G.Scapini, Farmaco
(Pavia), Ed.Sci. 21, 740 (1966); C.A. 66, 46363 (1967)
69. M.J.Kornet und S.le Tan, J.Heterocycl.Chem. 6, 325
(1969)
70. H.Zimmer, D.C.Armbruster und L.J.Trauth, J.Hetero-
cycl.Chem. 2, 171 (1965)
71. E.Ghera und Y.Sprinzak, J.Am.Chem.Soc. 82, 4945 (1960)
72. J.Goerdeler, Methoden der organischen Chemie, Houben-
Weyl, Bd.11/2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1958,
S.631ff.
73. R.T.Conley, Infrared Spektroskopy, Boston 1970
a) S.150 b) S.97
74. J.Seibl, Massenspektrometrie, Akademische Verlagsge-
sellschaft, Frankfurt/M. 1974, S.174
75. H.Oediger, F.Möller und K.Eiter, Synthesis 1972,
591ff.
76. E.J.Corey, N.H.Andersen, R.M.Carlson, J.Paust,
E.Vedejs, I.Vlattas und R.E.K.Winter, J.Am.Chem.Soc.
90, 3245 (1968)
77. J.Mathieu und J.Weill-Raynal, Formation of C-C-Bonds,
Vol.2, Georg Thieme Publishers, Stuttgart 1975,
S.596ff.
78. E.Ziegler, W.Rüf und J.G.Zwainz, Z.Naturforsch,
Teil B 30 (9/10) 755 (1975)
79. A.E.Siegrist und R.Zweidler, Helv.Chim.Acta 55, 2300
(1972)
80. H.-H.Otto und J.Triepel, Arch.Pharm. (Weinheim)
311, 555 (1978)
81. J.Mathieu und J.Weill-Raynal, Formation of C-C-Bonds,
Vol.1, Georg Thieme Publishers, Stuttgart 1973
a) S.182 b) S.176

82. G.Seitz und H.Braun, Arch.Pharm. (Weinheim) 302, 34 (1976)
83. W.E.Parham und L.J.Reed, Org.Synthesis, Vol.3, 395 (1955)
84. L.G.S.Brooker, G.H.Keyes, R.H.Spragne, R.H.VanDyke, E.VanLare, G.VanZandt, F.L.White, H.W.J.Cressman und S.G.Dent, J.Am.Chem.Soc. 73, 5332 (1951)
85. M.Regitz und J.Rüter, Chem.Ber. 101, 1263 (1968)
86. D.Ivanov, G.Vassilev und I.Panayotov, Synthesis, 1975, 83ff.
87. P.J.Hamrick und C.R.Houser, J.Am.Chem.Soc. 82, 1957 (1960)
88. E.W.Garbisch, J.Org.Chem. 26, 4165 (1961)
89. H.E.Zimmermann und A.C.Pratt, J.Am.Chem.Soc. 92, 6259 (1970)
90. W.Strehlow und W.Müller, Kontakte (Merck) 1/76, Darmstadt 1976, S.3
91. F.C.Uhle und H.Schroeter, J.Org.Chem. 26, 4170 (1961)
92. C.R.Houser, W.R.Brasen, P.S.Skell, S.W.Kantor und A.E.Brodhag, J.Am.Chem.Soc. 78, 1653 (1956)
93. R.Crigee, R.Askani und H.Grüner, Chem.Ber. 100, 3916 (1967)
94. C.J.Collins und W.A.Bonner, J.Am.Chem.Soc. 75, 5379 (1953)
95. J.v.d.Kamp und M.Sletzinger, J.Am.Chem.Soc. 63, 1879 (1941)
96. E.Pretsch, T.Clerc, J.Seibl und W.Simon, Struktur-
aufklärung organischer Verbindungen, Springer Verlag 1976
a) S.I30 b) S.H125 c) S.I85
97. S.Kano, T.Ebata, Y.Denta, S.Hibino und S.Shibuya, Hetrocycles 8, 411 (1977)
98. H.R.Christen, Grundlagen der organischen Chemie, Verlag Diesterweg-Salle, Frankfurt/M. 1972, S.567

99. H.G.O.Becker, Elektronentheorie organisch-chemischer Reaktionen, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1974
a) S.83 und S.289ff. b) S.234
100. H.B.Kagan, Organische Stereochemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1977, S.128
101. H.Günther, NMR-Spektroskopie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1973
a) S.212 b) S.113 c) S.95
102. D.H.Williams und I.Fleming, Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1971
a) S.55 b) S.125 c) S.59
103. M.Barbieux und R.H.Martin, Tetrahedron Lett. 1965, 2919
104. D.J.Mateos und D.J.Cram, J.Am.Chem.Soc. 81, 2756 (1959)
105. D.B.R.Johnston, S.M.Schmitt, F.A.Bouffard und B.G.Christensen, J.Am.Chem.Soc. 100, 313 (1978)
106. F.DiNinno, T.R.Beattie und B.G.Christensen, J.Org.Chem. 42, 2960 (1977)
107. H.E.Applegate, C.M.Cimarusti und W.A.Slusarchyk, Tetrahedron Lett. 1979, 1637
108. F.DiNinno, J.Am.Chem.Soc. 100, 3251 (1978)
109. C.Pascual, J.Meyer und W.Simon, Helv.Chim.Acta, 49, 164 (1968)
110. U.E.Matter, C.Pascual, E.Pretsch, A.Pross, W.Simon und S.Sternhell, Tetrahedron 25, 691 (1969)
111. U.E.Matter, C.Pascual, E.Pretsch, A.Pross, W.Simon und S.Sternhell, Tetrahedron 25, 2023 (1969)
112. F.Wolf und H.Schaaf, Z.Chem. 7, 391 (1967)
113. W.G.Douben und G.A.Boswell, J.Am.Chem.Soc. 83, 5003 (1961)
114. H.B.Kagan, Stereochemistry, Vol.3, Georg Thieme Publishers, Stuttgart 1977, S.5

115. H.Oediger, H.-J.Kabbe, F.Müller und K.Eiter,
Chem.Ber. 99, 2012 (1966)
116. K.Eiter und H.Oediger, Liebigs Ann.Chem. 682, 62
(1965)
117. G.Spielberger, Methoden der organischen Chemie,
Houben-Weyl, Bd.11/2, Georg-Thieme Verlag, Stuttgart
1957, S.24ff.
118. F.Muth, Methoden der organischen Chemie, Houben-
Weyl, Bd.9, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1955,
S.663ff.
119. Organikum, Organisch-chemisches Grundpraktikum,
VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1972,
S.608
120. A.T.Roos, H.Gilman und N.J.Beaber, Org.Synth.Coll.
Vol.1, 145 (1941)
C.S.Marvel und V.C.Sekera, Org.Synth.Coll. Vol.3,
366 (1955)
121. E.J.Corey, M.Ohno, R.B.Mitra und P.A.Vatakencherry,
J.Am.Chem.Soc. 86, 478 (1964)
F.C.Uhle, J.Am.Chem.Soc. 83, 1460 (1961)
122. A.S.Hussey, H.P.Liao und R.H.Baker, J.Am.Chem.Soc.
75, 4727 (1953)
123. T.M.Su, W.F.Sliwinski und P.v.R.Schleyer,
J.Am.Chem.Soc. 91, 5386 (1969)
124. P.J.Stang und R.Summerville, J.Am.Chem.Soc. 91,
4600 (1969)
125. G.Desimoni, A.Gamba, P.P.Righetti und G.Tacconi,
Gazz.Chim.Ital. 102, 491 (1972)
126. E.Breitmeier und G.Bauer, Pharmazie in unserer
Zeit, 4, 116 (1976)
127. H.B.Kagan, J.-J.Basselier und J.-J.Leluche, Tetra-
hedron Lett. 1964, 941
128. G.Stork und A.G.Schulz, J.Am.Chem.Soc. 93, 4074 (1971)
129. D.Seebach und H.F.Leitz, Angew.Chem. 83, 542 (1971)
130. J.J.Bloomfield, J.Org.Chem. 26, 4112 (1961)

Lebenslauf

- 18.8.1950 geboren in Bad Ischl (Österreich) als erste Tochter des Dipl.Ing.Dr.Heimo Mayrhofer und seiner Frau Maria, geb.Peßl
- 1956-1961 Besuch verschiedener Volksschulen in Bad Ischl, Bad Aussee und Hannover
- 1961-1969 Besuch der Sophienschule in Hannover, einem alt- und neusprachlichen Gymnasium
- 31.5.1969 Reifeprüfung
- 1969-1971 Pharmazeutisches Praktikum in der Kleefelder Apotheke in Hannover
- 14.7.1971 Pharmazeutische Vorprüfung in Hannover
- WS 1971/72 - Studium der Pharmazie an der Philipps-
- WS 1974/75 Universität Marburg/Lahn
- 4.10.1973 1.Teil der Pharmazeutischen Prüfung
- 9.4.1975 2.Teil der Pharmazeutischen Prüfung
- 16.6.1975 Approbation als Apotheker
- SS 1975 Teilnahme an Fortgeschrittenen-Praktika für Doktoranden
- ab Oktober 1975 Beginn der vorliegenden Dissertationsarbeit unter Anleitung von Herrn Prof. Dr.H.-H.Otto
- 1.9.1975 - akademische Tutorenstelle am Institut
- 31.8.1976 für Pharmazeutische Biologie in Marburg
- 1.9.1976 - wissenschaftliche Hilfskraft am Institut
- 14.4.1977 für Pharmazeutische Chemie in Marburg
- 15.4.1977 - wissenschaftliche Angestellte am gleichen Institut in Marburg
- 31.8.1978
- 1.9.1978 Fortsetzung der Dissertation am Pharmazeutischen Institut in Freiburg i.Br.
- bis 31.3.1980 wissenschaftliche Angestellte am Pharmazeutischen Institut in Freiburg

